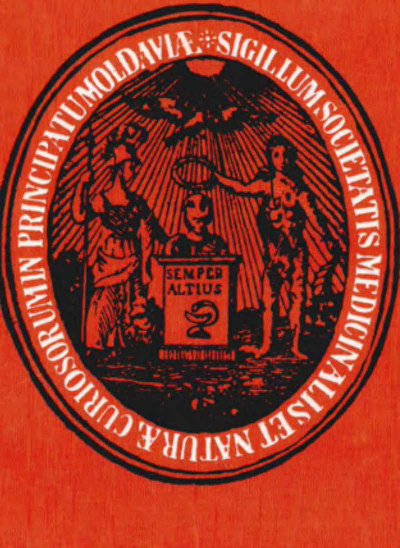
VOL. 106
IANUARIE – MARTIE
2002
ISSN : 0048 – 7848
Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

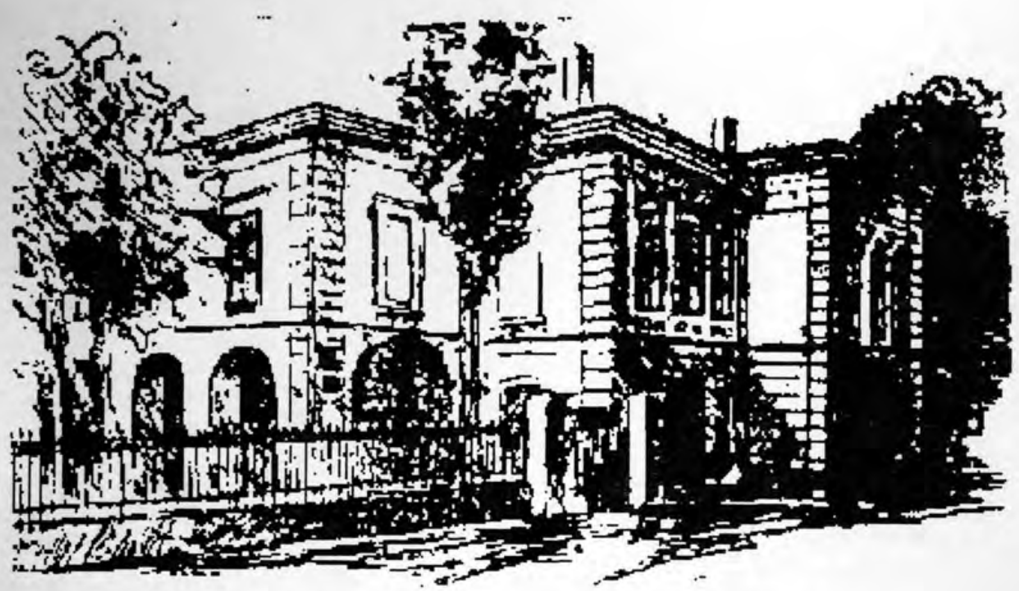
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI



Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autre publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de :

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Doina Frâncu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gheorghe DĂNILĂ
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian INDREI,
Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU, Mihaela MUNTEANU,
Lucian BOICULESEI, Corina DIMA-COZMA, Gabriel DIMOFTE
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 106/2002, Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI” DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980
Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu: “Criza nosologică” din era medicinei moleculare 7

ACTUALITĂŢI

O.C. Mungiu, Dunărea G. Ionescu, Irina Maria Jaba: Rolul zincului în nocicepţie: o abordare farmacologică 10
Irena Răileanu, V. Rusu, Cipriana Ştefănescu, L. Cinotti, D. Hountis: 18F FDG PET - Aplicaţii în oncologie (II) 14
Cătălina Elena Lupuşoru, Liliana Tarţău, Cristina Ghiciuc: Noi interleukine modulatoare ale inflamaţiei. Implicaţii terapeutice. 24
A. Covic, P. Gusbeth-Tatomir, Maria Covic: Riscul cardiovascular după transplantul de grefă renală(II): cardiopatia ischemică, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia şi fumatul 30
Cristina Cijevschi, Anca Rezmireş, E. Minţescu, C. Stanciu: Profilaxia cancerelor colo-rectale cu anti-inflamatorii nonsteroidiene: o nouă realitate ? 35
D. Păduraru, L. Şorodoc, O. Unc, D. Negru, Luminiţa Păduraru: Consideraţii asupra segmentaţiei anatomo-chirurgicale a pancreasului 41
C. Pleşa, O. Popârda, Veronica Colev, Magda Bădescu, Fl. Zugun: Etiopatogeneza tiroiditelor autoimune 47
M. Pricop, N. Ioanid, Simona Muscă, Liliana Strat, S. Slătineanu: Tumora filodă....... 53
Oana Ionescu, Carmen Vulpoi, Cristina Cristea, D. Ionescu, E. Zbranca: Hiperprolactinemiile şi sarcina 60
D. Negru, Dana Cici Ghiorghiu, R. Reuţ, Irina Negru, L. Şorodoc, C. Daniil: Rolul tomografiei computerizate în diagnosticul cancerului renal chistic 65
L. Şorodoc, Beatrice Benchea: Urgenţele hipotermice - particularităţi clinico-evolutive . 70
Cătălina Morăraşu, Mihaela Brînză, Corina Bortă, G. Morăraşu, Oana Rogojină, Adriana Albert: Stabilirea relaţiei ideale medic stomatolog - pacient în deciziile terapeutice 76

ARTICOLE ORIGINALE

Luminiţa Smaranda Iancu, G.I. Pandele, C. Stanciu, V. Luca: Hepatitis C virus serotypes in Romanian patients with chronic hepatitis and cirrhosis 79
M. Costuleanu, Liliana Foia, Natalia Costuleanu, Anca Indrei, Simona Mihaela Slătineanu, Gh. Petrescu: Efectele poliaminelor încărcate în lipozomi asupra permeabilităţii tranzitorii mitocondriale (PTM) hepatice 83
Gr. Mihalache, Gr. D. Mihalache, Anca Indrei: Rolul fitoestrogenilor în protejarea structurii funcţionale a oaselor la femelele de şobolan castrate ....
Irina Căruntu, C. Cotuţiu, Gabriela Cristina Cîntec: ANCA - interpretare, avantaje, limite ... 93
Florina Filip, M. Pavelescu, D. Brănişteanu, C. Cotuţiu: Histological aspects of the pulmonary territory as seen in an experimentally ovalbumin induced inflammation in guinea pigs 101

V. Ambăruş, C. Rezuş, A. Cosovanu: Implicaţiile trombembolismului în insuficienţa cardiacă cronică 107
Cătălina Arsenescu, G.I.M. Georgescu, A. Covic, Laura Briotă: Cardiostimularea electrică permanentă în insuficienţa renală cronică terminală tratată prin hemodializă 112
Rodica Ghiuru, C. Rezuş: Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în insuficienţa cardiacă 122
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, Elena Leuciuc, Paloma Manea, Alina Burdujan, Svetlana Tovarniţchi, A. Cosovanu: Efecte indezirabile şi interacţiuni medicamentoase la tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei 128
C. Diaconu, D. Ghenghe, Cr. Dragomir: Colectomia segmentară sau hemicolectomia stângă pentru cancerul sigmoidian 132
V. Scripcaru, Cr. Dragomir, C. Dolinescu: Experienţa noastră în tratamentul chirurgical al hipertensiunii arteriale secundare de origine endocrină 137
F. Filipoiu, G. Lupu, E. Tarta, Anca Indrei, D. Păduraru, L. Şorodoc: Identificarea celulelor interstitiale Cajal si plasarea lor in contextul structural al peretelui intestinal 142
Doina Lucia Frîncu, L.L.Frîncu, Alice Chirana, Dorelia Călin, Adriana Niţescu, R. Crişan-Dabija: Criterii histopatologice cantitative de apreciere a gradingului tumorilor osoase cu celule gigante 147
H. Varlam, D.Şt. Antohe: Evoluţia feţei laterale a emisferei cerebrale la fătul de 16-21 săptămâni 154
T. Ţăranu, Tatiana Ţăranu, T. Petreuş: Morfopatologia omentumului mare chirurgical 157
Doina Mihalache, Mihalea Lefter: Infecţia fungică la bolnavii cu SIDA 161
Monica Tatarciuc, Irina Grădinaru, Magda Antohe: Posibilităţi de optimizare a legăturii ceramo-metalice prin electrodepunere 164

CAZURI CLINICE

E. Crauciuc, Florentina Pricop, D. Şt Antohe: Gemenii uniţi dicefali 169

TEHNICI ŞI METODE

C.P.P. Neumann, D. Gogălniceanu, Monica Silvia Tatarciuc, V.V. Costan: Metodă şi dispozitive optice pentru localizarea exactă a axei balama 174
R. Corcaci, T. Cozma, D. Pencu, G. Ghionoiu: Tratamentul fracturilor supra- şi intercondiliene deplasate ale humerusului – tehnica originală AO utilizând 2 plăci de reconstrucţie 178

DIN ISTORIA MEDICINII IEŞENE

Cristina Ionescu: Primele cercetări de etnoiatrie în Moldova 184

VIAŢA S.M.N. 186

Recenzie 189

Medicină şi cultură 190

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Assia Chipail 213

***

Noutăţi 29, 34, 40, 46, 59, 64, 69, 75, 82, 88, 111, 121, 127, 131, 136, 141, 146, 153, 156, 163, 168, 183

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu: "Nosologic crisis" in molecular medicine era 7

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

O.C. Mungiu, Dunărea G. Ionescu, Irina Maria Jaba: Zinc and nociception: a pharmacological approach 10
Irena Răileanu, V. Rusu, Cipriana Ştefănescu, L. Cinotti, D. Hountis: 18F FDG PET – Applications in oncology (II) 14
Cătălina Elena Lupuşoru, Liliana Tarţău, Cristina Ghiciuc: New inflammation modulator interleukins. Therapeutic implications 24
A. Covic, P. Gusbeth-Tatomir, Maria Covic: Cardiovascular risk after renal transplantation (II): ischaemic heart disease, hypercolesterolemia, hyperhomocysteinemia and smoking 30
Cristina Cijevschi, Anca Rezmireş, E. Minţescu, C. Stanciu: The prophylaxy of colorectal cancer with non steroidal anti-inflamatory drugs - a new reality? 35
D. Păduraru, L. Şorodoc, O. Unc, D. Negru, Luminiţa Păduraru: Anatomical and surgical considerations concerning the pancreatic segmentation 41
C. Pleşa, O. Popârda, Veronica Colev, Magda Bădescu, Fl. Zugun: The pathogenesis of autoimmune thyroiditis 47
M. Pricop, N. Ioanid, Simona Muscă, Liliana Strat, S. Slătineanu: Phyllodes tumor 53
Oana Ionescu, Carmen Vulpoi, Cristina Cristea, D. Ionescu, E. Zbranca: Hyperprolactinemias and pregnancy 60
D. Negru, Dana Cici Ghiorghiu, R. Reuţ, Irina Negru, L. Şorodoc, C. Daniil: Renal cell carcinoma – diagnosis by computed tomography 65
L. Şorodoc, Beatrice Benchea: Staging and diagnosis in accidental hypothermia 70
Cătălina Morăraşu, Mihaela Brînză, Corina Bortă, G. Morăraşu, Oana Rogojină, Adriana Albert: Establishing the ideal relationship between the dentist and the patient during therapeutical decision 76

ORIGINAL PAPERS

Luminiţa Smaranda Iancu, G.I. Pandele, C. Stanciu, V. Luca: Hepatitis C virus serotypes in Romanian patients with chronic hepatitis and cirrhosis 79
M. Costuleanu, Liliana Foia, Natalia Costuleanu, Anca Indrei, Simona Mihaela Slătineanu, Gh. Petrescu: The effects of polyamine-loaded liposomes on liver mitochondrial pppermeability transition 83
Gr. Mihalache, Gr. D. Mihalache, Anca Indrei: Phytoestrogens role in bone functional structure protection in the ovariectomized rat 89
Irina Căruntu, C. Cotuţiu, Gabriela Cristina Cîntec: ANCAs - approach, advantages, limits 93

Florina Filip, M. Pavelescu, D. Brănişteanu, C. Cotuţiu: Histological aspects of the pulmonary territory as seen in an experimentally ovalbumin induced inflammation in guinea pigs . 101
V. Ambăruş, C. Rezuş, A. Cosovanu: The implications of thromboembolism in chronic heart failure (CHF) 107
Cătălina Arsenescu, G.I.M. Georgescu, A. Covic, Laura Briotă: Permanent cardiac pacing for chronic symptomatic atriovantricular block in uremic hemodialysed patients. A prospective study 112
Rodica Ghiuru, C. Rezuş: Treatament with angiotensine conversion enzyme inhibitors in heart failure 122
Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, Elena Leuciuc, Paloma Manea, Alina Burdujan, Svetlana Tovarniţchi, A. Cosovanu: Undesirable effects and interaction to angiotensine converting enzyme inhibitors therapy 128
C. Diaconu, D. Ghenghe, Cr. Dragomir: The segmentary colectomy or the left hemicolectomy for sigmoid cancer 132
V. Scripcaru, Cr. Dragomir, C. Dolinescu: Our experience in the surgical treatment of the arterial hypertension due to endocrine disturbances 137
F. Filipoiu, G. Lupu, E. Tarta, Anca Indrei, D. Păduraru, L. Şorodoc: Cajal interstitial cells identification 142
Doina Lucia Frîncu, L.L.Frîncu, Alice Chirana, Dorelia Călin, Adriana Niţescu, R. Crişan-Dabija: Quantitative histopathological criterias in predicting the giant bone cell tumors' grading 147
H. Varlam, D.Şt. Antohe: Evolution of the superolateral surface of the cerebral hemisphere on 16-21 weeks fetus 154
T. Ţăranu, Tatiana Ţăranu, T. Petreuş: Experience of "C.I. Parhon" surgical department regarding the pathology of the greater omentum 157
Doina Mihalache, Mihalea Lefter: Fungical infection in AIDS patient 161
Monica Tatarciuc, Irina Grădinaru, Magda Antohe: Posibilities of metalo-ceramic link optimisation by electrodeposition 164

CASE REPORT

E. Crauciuc, Florentina Pricop, D. Şt Antohe: Dicephalic conjointed twins - A case report ... 169

TEHNIQUES AND METHODS

C.P.P. Neumann, D. Gogălniceanu, Monica Silvia Tatarciuc, V.V. Costan: Method and optical device for exactly hinge axis localisation. Tests on original phantom 174
R. Corcaci, T. Cozma, D. Pencu, G. Ghionoiu: Treatment of the displaced distal humerus fractures - the original AO procedure by means of 2 reconstructive plates 178

FROM IAŞI MEDICAL HISTORY

Cristina Ionescu: First researches of etnoiatry in Moldavia 184

S.M.N. LIFE 186

Review 189

Medicine and culture 190

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Assia Chipail 213

***

News 29, 34, 40, 46, 59, 64, 69, 75, 82, 88, 111, 121, 127, 131, 136, 141, 146, 153, 156, 163, 168, 183

EDITORIAL

„CRIZA NOSOLOGICĂ" DIN ERA MEDICINII MOLECULARE

Este surprinzător, dar în plină eră a biologiei moleculare, apar semne tot mai evidente că nosologia, adică studiul caracterelor distincte ale bolilor, care permite definirea şi clasificarea lor, traversează în prezent o criză. Înainte de a încerca să identificăm, inclusiv cu ajutorul unor referinţe, cauzele acestei crize, să observăm semnele sale exprimate în terminologia medicală.

Cel mai sigur reper îl reprezintă dicţionarele medicale importante din limbile de circulaţie internaţională. La sfârşitul anului 2000, toate dicţionarele consacrate au apărut în ediţii revizuite, cum, de altfel, se cuvenea. Nu este greu de observat că, în raport cu ediţiile anterioare, printre secţiunile cele mai „conservatoare", în care termenii noi sunt puţini, se află şi cele dedicate bolilor şi sindroamelor. Pentru a fi în acord cu anglofonii (majoritari) mă voi referi, întru susţinerea constatării, la cel mai prestigios dicţionar american (o adevărată instituţie) *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* (W. B. Saunders Comp., 2000). Deşi faţă de ediţia anterioară (1994) cea a anului 2000 conţine în plus peste 8000 de termeni noi, secţiunea *disease* prezintă o extensie redusă, intrările noi semnificative fiind următoarele: *prion disease* („orice boală din grupul de boli transmisibile neurodegenerative fatale determinate de anormalităţi ale metabolismului proteinei prion, care pot rezulta prin mutaţii ale genei proteinei prion sau prin infecţie cu izoforme patogene ale proteinei"), *respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease* („afectare interstiţială medie a plămânului observată la fumători"), *Rosai-Dorfman disease* („sindrom rar, observat de obicei la copii sau adolescenţi, în care ganglionii limfatici, cervicali - şi uneori alţi noduli limfatici - sunt sunt măriţi masiv şi conţin un mare număr de histiocite"). O situaţie asemănătoare constatăm la secţiunea *syndrome*. Din exemplele de mai sus se poate observa că, exceptând termenul *boală prionică* (traducere posibilă pentru *prion disease*), celelalte maladii nu sunt definite în „spiritul" medicinii moleculare.

Trebuie să mai precizăm că evoluţia unui dicţionar se produce şi prin extensia, aprofundarea sau reformularea definiţiilor unor termeni. Pe această cale pot fi asimilate şi o serie de date noi de biologie moleculară definitorii pentru unele boli. Numai că abordarea moleculară a bolilor se dovedeşte adesea în dezacord cu clasificările nosologice existente.

Un cercetător cu reale contribuţii în domeniul medicinii moleculare, *Prof. J.-C. Kaplan* se pronunţa recent foarte clar: *„Nosologia clasică, fondată pe baze anatomo-clinice, s-a dovedit treptat incompatibilă cu rezultatele geneticii moleculare. În fapt, situaţii nebănuite în urmă cu 15 ani au zdruncinat convingerile existente. Este vorba de eterogenitatea genetică şi de eterogenitatea fenotipică".* Citatul este reprodus din articolul intitulat *„Vers une nosologie moléculaire ?"*, publicat recent de J.-C. Kaplan în *La Revue du Praticien* (2001, 51, pp. 2029-2034). Două exemple, preluate din articolul menţionat, sunt edificatoare. Mai întâi, cu referire la *eterogenitatea genetică*, termen ce desemnează cazurile în care o entitate clinică relativ omogenă în plan clinic şi anatomopatologic poate fi în realitate consecinţa unor mutaţii localizate în mai multe gene „alternative". Mult timp această situaţie a fost considerată excepţională, pentru ca în prezent să fie observată destul de frecvent în bolile genetice. De exemplu, constată J.-C. Kaplan, megacolonul (boala Hirschprung) poate fi consecinţa unei mutaţii a uneia din următoarele 4 gene: oncogena RET (*rearranged during transfection*), gena endotelinei-3, gena receptorului endotelinelor sau gena GDNF (*glial cell line-derived neurotropic factor*) care codifică un factor neurotrofic de origine glială. Pe lângă problemele de ordin nosologic, specialistul în genetică medicală se confruntă cu dificultăţile previzibile în faţa numărului crescând de gene candidate de analizat. În ceea ce priveşte *eterogenitatea fenotipică*, ea poate fi rezumată prin formula *„o genă este la originea mai multor boli”*. Un singur exemplu: mutaţiile genei DYS (*dystrophin*) care codifică distrofina, pot determina fie o miopatie gravă de tip Duchenne, fie una mai puţin gravă de tip Becker, dar şi o cardiomiopatie izolată, sau doar accese de mioliză la efort, ori doar simple crampe.

Din exemplele de mai sus - şi există multe altele - se poate naşte o întrebare: trebuie înlocuite denumirile bolilor (desemnate adesea prin eponime ce pun memoria la încercare) prin termeni noi care să se refere la genele în cauză? Pentru exemplul de mai sus ar părea adecvat termenul de *distrofinopatii*. Dar faptul că nu există o corelaţie simplă între genotip şi fenotip provoacă reticenţe în susţinerea abandonării nomenclaturii clinice în favoarea unei nosologii moleculare.

Totul se complică şi mai mult dacă se ia în considerare diversitatea fenotipică. Procesele fiziologice sunt descrise, sau pot fi descrise, în termeni moleculari, iar conturarea unei fiziopatologii moleculare devine treptat o realitate. De aici, alte idei în relaţie cu evoluţia nosologiei. Iată, *canalopatiile*, adică patologia în relaţiile cu canalele ionice, sunt descrise, clasificate, chiar dacă (deocamdată?) fără o reflectare concretă în terminologia medicală operaţională. În mod analog canalopatiilor ar putea fi denumite şi alte anomalii ale traficului membranar sau celular în general. Încă şi mai evidentă este conturarea unei patologii a atât de complexei semnalizări celulare. În fine, s-a propus şi o nosologie celulară, în funcţie de compartimentul celular în care sunt localizate alterările moleculare. S-a conturat deja patologia mitocondrială (*mitocondropatii*) care cuprinde un grup de afecţiuni în curs de descriere sistematică, cuprinzând peste 120 de fenotipuri patologice atribuite alterării de cauză genetică a funcţiilor mitocondriale. Deoarece manifestările clinice din cadrul mitocondropatiilor sunt proteiforme, apar dificultăţi serioase din punct de vedere nosografic.

Exemplele de mai sus, la care ar putea fi adăugate multe altele, sunt relevante pentru a afirma că o contuare a medicinii moleculare în armonie cu nosologia consacrată, clasică, este deocamdată dificilă. Ne permitem să susţinem că, înaintea unor eventuale restructurări semnificative în domeniul nosologiei, trebuie găsite soluţii pentru depăşirea reducţionismului din cercetarea fundamentală biomedicală. Imensele colecţii de date obţinute prin tehnicile biologiei moleculare reprezintă un obstacol real în valorificarea acestora. Uneori este utilizată, pentru desemnarea acestei realităţi, expresia „junglă moleculară”, acceptabilă cel puţin pentru faptul că, aşa cum într-o junglă punctele de reper şi orientarea sunt aproape imposibile, „disecţia” moleculară atât de extinsă a dus la obţinerea unor date aparent disparate, integrarea acestora în sistemele structurale şi funcţionale ale celulei fiind extrem de dificilă. Este interesant că tocmai o serie de cercetători din elită se află printre anti-reducţioniştii cei mai convinşi. De exemplu, unul dintre laureaţii premiului Nobel 2001, *Lee H. Hartwell* a afirmat că în aceşti ani trebuie să domine preocuparea de sinteză a datelor. Au fost obţinute deja unele rezultate. Ne rezumăm să enumerăm doar: identificarea unor module moleculare (ansambluri de diverse molecule care susţin anumite funcţii), dezvoltarea biologiei virtuale, *in silico* (integrarea datelor izolate, prin simulare la calculator), ca şi îndrăzneţul proiect denumit *celula virtuală*, cu o durată estimată de 10 ani şi cost de peste 100 milioane de dolari.

Pentru că acest comentar a devenit aproape prolix, să luăm în consideraţie opinia unui specialist direct interesat de evoluţia nosologiei, un clinician de marcă, profesorul *Loïc Capron*, din Serviciul de medicină internă al *Spitalului L'Hôtel-Dieu*, Paris.

Cu preocupări constante în domeniul evoluţiei conceptelor în medicină şi a terminologiei medicale, *Prof. L. Capron* este autorul a numeroase articole dedicate acestor subiecte (ca şi al unei cărţi, *Mots & Maux*, Éd. J.-B. Bailliere, Paris, 2001). Într-un articol recent asupra evoluţiei conceptului de boală (*Rev Prat*, 2001, 51, pp. 2045-2048) autorul constată că în prima etapă entităţile clinice au fost descrise fără cunoaşterea cauzelor prime (a etiologiei) ci doar a cauzelor secunde sau finale.

Primul moment în care a putut fi dezvăluită natura reală, cauzele prime ale unor boli a fost revoluţia microbiană declanşată de *Louis Pasteur* (1822-1895). A urmat identificarea unor substanţe indispensabile sănătăţii (vitamine, hormoni, o serie de elemente chimice) sau, dimpotrivă, a unor toxice din mediu (de origine animală, vegetală sau minerală) care au permis explicarea cauzelor prime ale unui alt grup de boli. În fine, revoluţia genetică a furnizat cheia descifrării bolilor date de un defect genetic determinat.

Cu toate acestea, scrie *Prof. L. Capron*: *„Se cunosc cu mai multă sau mai puţină precizie mecanismele (cauzele finale sau secunde) maladiilor, dar multe rămân fără cauză eficientă (primă): cea mai mare parte a cancerelor, afecţiuni cardio-vasculare, endocrine, mentale sau reumatismale, pentru a nu cita decât pe cele mai frecvente. Ne-am umplut oare punga noastră etiologică cu principiile noastre de înnăscut (gene) şi de dobândit (microbi, toxice şi carenţe)? Trebuie să ne întrebăm pur şi simplu asupra validităţii conceptului nostru actual de maladie. Să considerăm trecutul său, viitorul său rezervându-ne cu siguranţă mai mult decât o surpriză. Istoria învaţă cu generozitate că nu există eroare mai dăunătoare decât aderenţa oarbă la dogme şi să se creadă că se deţine adevărul pur şi definitoriu”*. (*Rev Prat*, 2001, 51, p. 2048).

Pentru cei interesaţi, menţionăm câteva lucrări în care sunt abordate aspecte ale evoluţiei nosologiei: Reznek L., *The Nature of Disease*, Rontledge & Kegan Paul, London - New York, 1987; Kräupl-Taylor F., *The concepts of ilness, disease and morbus*, Cambridge University Press, 1979; Beaudet A., *Making genomic medicine a reality*, Am J Hum Genet, 1999, 64, 1-13; Weatherall D.J., *Science and the quiet art. Medical research and patient care*, Oxford University Press, 1995.

Cum va evolua şi dacă se va modifica radical conceptul de boală este greu de presupus, dar, cu siguranţă, surpriza va veni din evoluţia cunoaşterii organismului la nivel molecular.

Prof. dr. Valeriu Rusu
Redactor şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

ACTUALITĂŢI

ROLUL ZINCULUI ÎN NOCICEPŢIE : O ABORDARE FARMACOLOGICĂ

O.C. Mungiu, Dunărea Georgeta Ionescu, Irina Maria Jaba
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie

ZINC AND NOCICEPTION : A PHARMACOLOGICAL APPROACH (Abstract) : In the last decade, neurophysiological research regarding nociceptive mediation seems to suggest a possible new approach in pain management - zinc applicability. Imunohistochemical studies prove that zinc can be found in central nervous system, inside structures active in nociception. Zinc stabilizes primary afferent C fibers, nervous fibers involved in nociception. However, this phenomenon is probably only true for extreme zinc concentrations - excess or deficit. Electrophysiological studies indicate that zinc inhibits NMDA receptors, while potentiating the activity of non-NMDA receptors. All these are arguments supporting the existence of a role of endogenous zinc regarding pain transmission. **Key words**: ZINC, NOCICEPTION, NMDA RECEPTORS, HIPPOCAMPUS

În ultimul deceniu cercetările neurofiziologice în domeniul mediaţiei nociceptive par să indice o nouă abordare cu posibilă rezonanţă în tratamentul durerii - posibilitatea utilizării ionului de zinc (Zn^{2+}). Larg răspândit în organism, Zn^{2+} este virtual netoxic, spre deosebire de alte metale.

Zincul este al doilea microelement ca frecvenţă în organism, şi este prezent în concentraţii mari în special la nivelul sistemului nervos central (SNC), predominent la nivelul hipocampusului (axonii fibrelor musciforme), amigdalei şi cortexului (4,14). La acest nivel Zn^{2+} este împărţit în trei fracţii : vezicular, liber şi legat. Studii recente au adus argumente ale prezenţei la nivelul neuronilor spinali din cornul dorsal şi ganglionul rădăcinii dorsale a unor fracţii de Zn^{2+} libere, şi deci active (3,16).

Un procent de 5-15 % din Zn^{2+} cerebral se găseşte la nivelul veziculelor presinaptice ale butonilor terminali din anumite terminaţii nervoase glutaminergice. Acest Zn^{2+} este liber sau slab legat, de aceea este numit ca fiind Zn^{2+} *chelabil* sau *histochimic activ*. La nivelul veziculelor sinaptice de pe căile nervoase care conţin Zn^{2+}, se găseşte şi transportorul de zinc ZnT3. Foarte probabil, acesta este necesar pentru încărcarea veziculelor cu Zn^{2+}, întrucât şoarecii modificaţi genetic (knockout mice) cărora le lipseşte ZnT3 nu prezintă nici Zn^{2+} chelabil (2).

Semnificaţia fiziologică a Zn^{2+} presinaptic este încă puţin înţeleasă, fiind vorba probabil de un rol modulator în transmisia sinaptică. Ca urmare a stimulării căilor nervoase care conţin Zn^{2+} se produce eliberarea acestuia prin exocitoză din veziculele terminaţiilor presinaptice. La nivel hipocampic eliberarea Zn^{2+} de la nivelul veziculelor sinaptice ale fibrelor nervoase musciforme se face în urma depolarizării şi este Ca^{2+}-dependentă.

ARGUMENTE ALE IMPLICĂRII Zn^{2+} ÎN NOCICEPŢIE

S-a demonstrat clar prin studii de imunoradiohistologie prezenţa zincului în structurile sistemului nervos central implicate în nocicepţie, inclusiv la nivel medular. Devine astfel evidentă posibilitatea existenţei unui rol al zincului endogen în transmisia informaţiei dureroase, asemănător cu rolul modulator al zincului conţinut de unii neuroni hipocampici. O serie de studii realizate de Larson aduc argumente în sprijinul acestei ipoteze (8,9,10).

Efectul produs de modificarea concentraţiei zincul extracelular pare să fie dependent de calea nociceptivă testată. Scăderea concentraţiei zincului extracelular de la nivel spinal (prin administrarea i.t. de chelatori de zinc care nu penetrează membrana neuronală) a determnat apariţia unui răspuns hiperalgezic la stimularea nociceptivă termică (11). Creşterea concentraţiei de zinc la nivelul măduvei spinale prin administrarea i.t. de zinc nu a avut efect asupra nocicepţiei termice. Apare astfel posibil un eventual rol al *zincului endogen* în modularea *răspunsului normal nociceptiv termic*.

În schimb, zincul produce *antinocicepţie chimică* doar în condiţia creşterii concentraţiei la nivel spinal prin administrarea i.t. de zinc exogen. *Diferenţa de sensibilitate* între aceste două modele de nocicepţie sugerează că zincul prezintă două mecanisme distincte prin care intervine în antinocicepţia chimică şi, respectiv, în hiperalgezia termică.

De asemeni, la şoareci cu deficienţă de zinc se constată hipersensibilizarea fibrelor aferente nociceptive C (6). Pruritul spontan, senzaţie transmisă de fibrele primare aferente C este frecvent întâlnită la pacienţii care prezintă concentraţii plasmatice de Zn^{2+} scăzute datorită hemodializelor repetate (15).

Se poate conchide că Zn^{2+} are *rol în stabilizarea fibrelor aferente primare C*, fibre nervoase implicate în nocicepţie, însă acest fenomen este probabil valabil doar pentru concentraţiile extreme de Zn^{2+} - exces sau deficit (deoarece la valori normale concentraţiile de Zn^{2+} în SNC nu le reflectă pe cele din periferie) (10).

O explicaţie în sprijinul activităţii antinociceptive a Zn^{2+} ar rezulta din proprietatea acestuia de a modula acţiunea neurotransmiţătorilor la nivelul receptorilor implicaţi în nocicepţie.

S-a observat că în hipocampus Zn^{2+} este co-localizat împreună cu aminoacizii excitatori (glutamat, aspartat) ; de altfel, Zn^{2+} este eliberat numai la nivelul sinapselor excitatorii. *In vivo*, stimulii nociceptivi cresc eliberarea de aminoacizi excitatori, în timp ce antagoniştii receptorilor pentru aminoacizii excitatori (receptorii pentru glutamat - receptorii NMDA, receptorii kainat, receptor AMPA) inhibă nocicepţia (18,19). Prezenţa zincului în veziculele butonilor terminali alături de glutamat a sugerat rolul de posibil co-transmiţător al zincului, ceea ce ar putea explica amplificarea fenomenului algezic, fenomen observat şi de autori în anumite situaţii experimentale (13).

Pasul logic următor în elucidarea rolului fiziologic al Zn^{2+} a fost studierea transportului său la nivelul canalelor ionice cuplate cu receptorii glutamat. Aceşti receptori sunt localizaţi la nivelul terminaţiilor fibrelor aferente primare C, ceea ce ar justifica datele imunohistochimice care susţin *prezenţa Zn^{2+} în fibrele nervoase subţiri* (12).

Studii electrofiziologice au arătat că Zn^{2+} are un efect inhibitor asupra receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat) - atât prin mecanism voltaj-dependent cât şi voltaj-independent, şi amplifică răspunsul receptorilor AMPA (acid alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionic). La nivelul sinapselor centrale Zn^{2+} este eliberat presinaptic concomitent cu glutamatul, şi pare să treacă excitaţia de pe receptorii NMDA pe receptorii AMPA şi/sau kainat, ceea ce ar sugera implicarea în transmiterea durerii acute. În hipocampus, se pare că eliberarea de Zn^{2+} de la nivelul fibrelor nervoase musciforme determină inhibiţia tonică a receptorilor NMDA de pe neuronii CA3 piramidali (17). Zn^{2+} inhibă receptorii NMDA prin *mecanism necompetitiv* şi acţionează pe un *site distinct* faţă de ionul de Mg^{2+} (1) (fig. 1).

Efectul inhibitor al Zn^{2+} este diferit *la nivel spinal* - unde pare să fie amplificat de activitatea glutamat-ergică şi glicin-ergică, în contrast cu cortexul - unde efectul inhibitor al Zn^{2+} este diminuat de administrarea exogenă de glutamat şi glicină. Această diferenţă în activitatea Zn^{2+} ar putea fi atribuită distribuţiei diferite a subunităţilor receptorilor NMDA la nivel spinal şi cerebral (7). Pornind de la aceste informaţii s-ar putea postula că abilitatea Zn^{2+} de a modifica excitabilitatea fibrelor primare aferente C s-ar realiza prin modularea activităţii receptorilor NMDA.

De asemenea, informaţii recente sugerează un rol modulator al zincului asupra peptidelor opioide endogene la nivelul creierului. O serie de argumente sugerează acest tip de interacţiuni între zinc şi opiaţi la nivelul hipocampusului: 1) zincul şi peptidele opioide endogene care conţin secvenţa enkefalinică sunt localizate în mod selectiv la nivelul fibrelor musciforme din hipocampus, 2) zincul inhibă legarea enkefalinelor la un situs receptor opiat, 3) *in vitro*, zincul complexează enkefalinele, şi 4) zincul şi peptidele opioide administrate intraventricular induc crize epileptice limbice. Aceste observaţii sugerează că zincul ar putea interacţiona cu opioizii în reglarea fiziologică a excitabilităţii hipocampice. Efectele deficienţei de zinc asupra acţiunii opiaţilor endogeni pot include alterarea afinităţii receptorilor, defecţiuni în segmentul post-receptor, sau afectarea sintezei sau eliberării de dinorfină (opiat peptidic care conţine în structura sa leucin-enkefalina) (14).

Substanţele utilizate în analgezia modernă au efecte variate asupra transportului intra- şi extracelular al microelementelor, inclusiv asupra zincului. Astfel, relaxantele musculare scad Zn^{2+} eritrocitar, anestezia operatorie scade microelementele la valori bazale, iar analgezia postoperatorie cu opioizi epidural şi anestezice locale determină o scădere semnificativă a zincului seric.

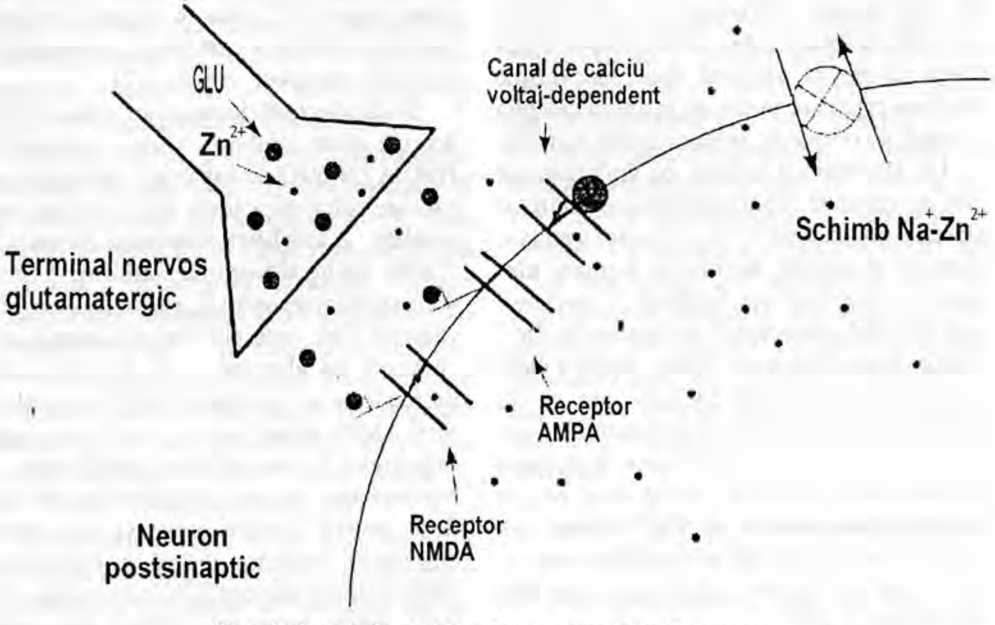


Fig. 1. Interacţiunea zincului cu receptorii glutamat
GLU - glutamat; Zn^{2+} - zinc; Na^{+} - sodiu; NMDA - N-metil-D-aspartat; AMPA - acid alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionic

Morfina, în special, a determinat creşterea concentraţiei de Zn^{2+} citosolic hepatic şi a scăzut Zn^{2+} seric. Acest fenomen se datorează în parte faptului că Zn^{2+} este absorbit la nivelul leziunii cât şi prin deplasarea lui din ser pentru a forma metalopeptidaze (5). Toate aceste componente constituie tot atâtea posibile ţinte în perspectiva folosirii preparatelor cu zinc în analgezie.

BIBLIOGRAFIE

1. Berger M.L., Rebernik P., Zinc and ifenprodil allosterically inhibit two separate sites at NMDA receptor complex, *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 298, 1584-1591.
2. Cole T.B. et al., Elimination of zinc from synaptic vesicles in the intact mouse brain by disruption of the ZnT3 gene, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96, 1716-1721.
3. Erickson J.C., Masters B.A., et al., Expresion human metallothinein-III in transgenic mice, *Neurochem Int*, 1995, 27, 35-41.
4. Frederickson C.J., Neurobiology of zinc and zinc-conteining neurons, *Int Rev Neurobiol*, 1989, 31, 145-238.
5. Hidalgo J., Giralt M., Garvey J.S., Armario A., Effect of morphine administration on rat liver metallothionein and zinc metabolism, *J Pharmacol Exp Ther*, 1991, 259, 274-278.
6. Izumi H., Mori H., Uchiyama T., Ozima Y., Nakamura I., Taguchi S., Sensitization of nociceptive C-fibres in zinc-deficient rats, *Am J Physiol*, 1995, 268, 1423-1428.
7. Kovacs K.J., Larson A.A., Zn^{2+} inhibition of [3H]MK-801 binding is different in mouse brain and spinal cord: effect of glycine and glutamate, *Eur J Pharmacol*, 1997, 324, 117-123.
8. Larson A.A., Giovengo S.L., Shi Q., Velazquez R.A., Kovacs K.J., Zinc in the extracelular area of the central nervous sistem is necessary for the development of kainic acid-induced persistent hyperalgesia in mice, *Pain*, 2000, 86 (1-2), 177-184.
9. Larson A.A., Kelley K.F., Chelation of zinc in the extracelular area of the spinal cord, using EDTA-calcium salt or dipicolinic acid, inhibits the antinociceptive effect of capsaicin in adult mice, *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 288, 759-765.
10. Larson A.A., Kelley K.F., Manipulations of zinc in the spinal cord, by intrathecal injection of zinc chloride, disodium-calcium-EDTA, or dipicolinic acid, alter nociceptive activity in mice, *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 282, 1319-1325.
11. Liu T., Walter J.S., Tracey D.J., Zinc alleviates thermal hyperalgesia due to partial nerve injury, *Neuroreport*, 1999, 10 (7), 1619-1623.
12. Liu H., Wang H., Sheng M., Jan L.Y., Basbaum A.I., Evidence for presynaptic NMDA autoreceptors in the spinal cord dorsal horn, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91, 8383-8387.
13. Mungiu O.C., Ionescu D.G., Jaba I.M., Haulică I.D., Experimental data regarding the influence of zinc on nociveptive processes, Abstracts Volume, *European Congress on Curent Treatment of Acute, Chronic and Cancer Pain*, Lugano, Elveţia, 2001, 27.
14. Prasad A.S., The role of zinc in brain and nerve functions, in: *Metals and Oxidative Damage in Neurological Disorders*, eds. Connor M., Ed. Plenum Press, New York, 1997, 95-111.
15. Stahle-Backdahlm C., Hagermark O., Lins L.E., Pruritus in patiens on maintenance hemodialysis, *Acta Med Scand*,1988, 224, 55-60.
16. Velasquez R.A., Giovengo S.L., Cai Y., Shi Q., Larson A.A., Distribution of zinc and metallothionein III mRNA expresion in the rat spinal cord and dorsal root ganglia: a possible role of this cation in nociception, *Neurosci Abstr*, 1997, 23, 174-175.
17. Vogt K. et al., The action of synaptically release zinc at hippocampal mossy fiber synapses, *Neuron*, 2000, 26, 187-196.
18. Weiss J.H., Sensi S.L., Koh J.Y., Zn^{2+}: a novel ionic mediator of neural injury in brain disease, *Trends Pharmacol Sci*, 2000, 21, 395-401.
19. Yin H.Z., Weiss J.H., Zn^{2+} permeates Ca^{2+} permeable AMPA/kainate channels and trigers selective neural injury, *Neuro Report*, 1995, 6, 2553-2556.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

^{18}F FDG PET - APLICAŢII ÎN ONCOLOGIE (II)

Irena Răileanu[1], V. Rusu[1], Cipriana Ştefănescu[1], L. Cinotti[2], D. Hountis[1]
1 Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Biofizică şi Medicină Nucleară
2 Hôpital Neurologique et Cardio-Vasculaire "Pierre Wertheimer" Lyon
CERMEP (Centre d'Exploration et Recherche Medicale par PET)

^{18}F FDG - APPLICATIONS IN ONCOLOGY (II) (Abstract): In the first part our intention was, essentially, to present the particularities of glucose tumoral cells metabolism, PET components, the synthesis of ^{18}F FDG and the detection of unknown cancers. This second part makes reference about mainly types of tumors who benefit by FDG-PET indications. Clinical PET has a rapid growth because of its use in cancer diagnosis and management. According with published studies all over the world, the sensibility and specificity of FDG-PET, noninvasive method, is higher than that of the conventional methods like CT, IRM, ultrasonography. PET is en excellent detection method for most of common cancer types and depends not on the histological neoplasm type; the more aggressive is the tumor, more it will uptake the radiotracer. The cost is significant, so the indications must be very precise: evaluating the malignity of solitary pulmonary nodules, evaluating the recurrences of melanoma, colon cancer diagnosis, differentiation between recurrent brain tumor and radiation injury, differential diagnosis of the benign lymph and malign lymph nodes, staging of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma, evaluation the response to therapy. Because the PET images are difficult to interpret, appears the necessity of correlation with anatomic images: this was the fusion images beginnings (the PET and CT images combination); now the physiologic information has precise anatomic localization. The growing of this method is very probably, both using ^{18}F FDG -thanks to its highly favorable physical characteristics- and other new radiopharmaceuticals. The clinical cases that illustrate the applications are investigated at CERMEP, Lyon, France. **Key words**: ^{18}F FDG, PET, GLUCOSE METABOLISM, LYMPHOMA, BREAST CANCER, PULMONARY NODULE, COLORECTAL CANCER, MELANOMA.

Continuăm seria aplicaţiilor clinice şi etiologice ale scintigrafiei cu ^{18}F FDG PET. Prima parte a acestei sinteze, ilustrată cu cazuri originale, a apărut în nr. 4, vol. 105 din 2001 al RMC.

LIMFOAME

Atât limfoamele Hodgkin cât şi cele non-Hodgkin (cu excepţia celor de grad mic) prezintă aviditate crescută de fixare a radiotrasorului. Sensibilitatea diagnostică excelentă a FDG-PET (peste 98%) face mai accesibilă localizarea focarelor pentru biopsia ganglionară şi-l consacră ca examen de referinţă în cadrul bilanţului de extensie tumorală şi al caracterizării răspunsului la tratament (27).

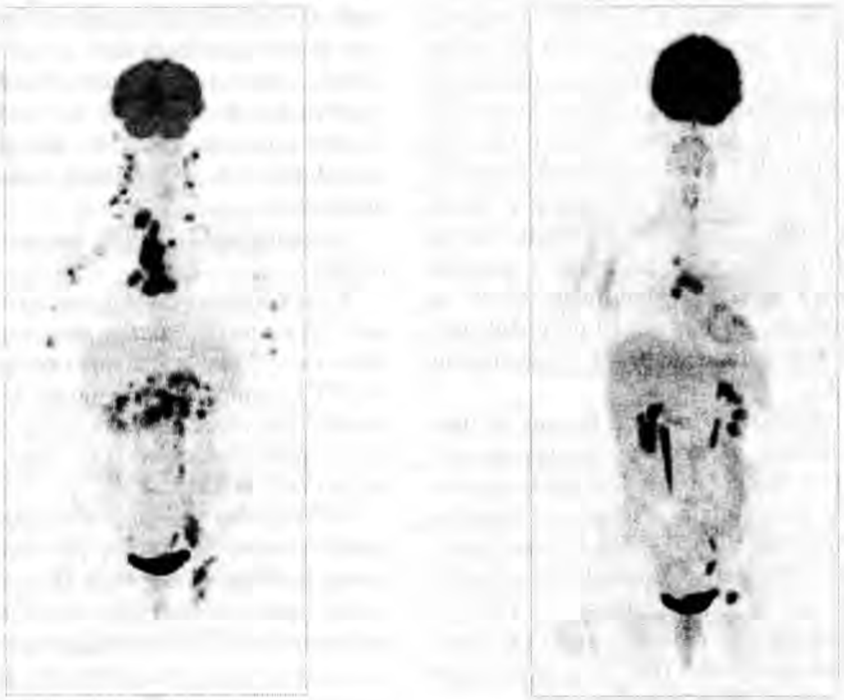
Dispariţia fixării tumorale poate fi observată după câteva cure de chimioterapice, iar cinetica răspunsului prezintă interes prognostic (31) (fig. 5).

Tehnica FDG-PET şi biopsia medulară sunt examene complementare. Potenţialul evolutiv este mai bine apreciat decât în cazul tomografiei computerizate (CT), întrucât modificările metabolice sunt mai precoce decât cele de volum. Rezultate fals negative pot apare la dimensiuni ale ganglionilor sub 2 cm.

NEOPLASM MAMAR

Cancerul mamar reprezintă forma tumorală malignă cea mai frecventă la femei. Diagnosticul se stabileşte prin examen clinic, mamografie (25), ecografie şi biopsie. Speranţa de viaţă creşte cu cât diagnosticul şi tratamentul sunt instituite mai precoce. În aceste condiţii, rolul şi indicaţiile PET pot fi grupate astfel (2, 21):

- *Detectarea tumorii primare şi diferenţierea nodulilor benigni de cei maligni.* Tehnica FDG-PET poate fi utilă în reducerea costului biopsiilor dar, mai ales, atunci când mamografia este echivocă sau biopsia dificilă (implant mamar, boală fibrochistică mamară). Majoritatea rezultatelor fals negative apar în cazul leziunilor cu dimensiuni mai mici de 1 cm.
- *Stadializarea tumorii cu identificarea focarelor metastatice.* Mărimea tumorii şi metastazarea ganglionilor limfatici axilari reprezintă cei mai importanţi factori prognostici de evoluţie a cancerului mamar. În concluzie, absenţa captării la nivel axilar a FDG-ului, va permite evitarea evidării ganglionare la un număr mare de pacienţi (30). Unul dintre avantajele principale constă în obţinerea imaginii "corp întreg" într-un singur examen, cu posibilitatea de vizualizare atât a tumorii primare cât şi a extensiei ganglionare şi a eventualelor metastaze la distanţă (osoase sau viscerale).



a) înainte de chimioterapie
b) după chimioterapie

Fig. 1. (a, b). Pacientă de 49 de ani diagnosticată în 1994 cu limfom Hodgkin; urmează radioterapie locală cu remisiune completă. Timp de 3 ani apar recidive ganglionare până la generalizare în tot organismul. Urmează cure succesive de chimio- şi radioterapie. Controlul la 6 luni, ^{18}F FDG "corp întreg" indică regresia spectaculoasă a leziunilor, cu dispariţia a peste 90 % din metastaze, deci un răspuns bun post-terapeutic. (Toate imaginile incluse în acest articol provin de la CERMEP Lyon, condus de Prof. L. Cinotti).

• *Monitorizarea eficacităţii tratamentului instituit.* Wahl et al. (citat de 30) au observat o descreştere rapidă a captării FDG la 8 zile după terapia chemohormonală la un număr de 11 pacienţi, din lotul de 23, cu tumori mamare mai mari de 3 cm. Acelaşi grup de cercetători au raportat o sensibilitate şi specificitate de 100 % în detectarea leziunilor primitive, mai mari de 3 cm.

CANCER PULMONAR

Tumorile pulmonare constituie cea mai comună formă de neoplasm din lume (îndeosebi în ţările puternic industrializate) şi principala cauză de deces în SUA. Primul pas îl reprezintă, în acest caz, diagnosticul imagistic, din cauza faptului că manifestările clinice sunt nespecifice şi tardive. Imaginile morfologice permit diagnosticul de nodul pulmonar (cel mai frecvent) dar nu aduc şi certitudinea malignităţii acestuia. Peste 40% dintre nodulii pulmonari solitari sunt benigni. FDG-PET este considerată o metodă excelentă de diagnostic diferenţial a naturii acestor noduli. Un studiu (6) efectuat pe un lot de 30 de pacienţi ce prezentau o opacitate pulmonară izolată a identificat corect, ca fiind maligni, 29 din cei 30 de noduli pulmonari (sensibilitate de 100 % şi specificitate de 89 %).

S-a observat, prin studii recente de imunohistochimie, că în adenocarcinoame captarea FDG-ului era mai redusă decât în carcinoamele cu celulele scuamoase, expresia transportorului Glu T1 fiind semnificativ crescută comparativ cu ceilalţi transportori membranari de glucoză (Glu T2 - Glu T7) (5). Atât captarea radiotrasorului cât şi expresia transportorului Glu T1 se pare că este direct corelată cu mărimea tumorii.

Puncţia biopsie transtoracică (PBT) reprezintă o altă metodă de diagnosticare a malignităţii nodulilor pulmonari observaţi radiologic. Dewan et al. (2) au comparat beneficiile celor două metode (PBT şi FDG-PET) la 33 de pacienţi cu 35 de noduli pulmonari ; sensibilitatea, valoarea predictivă negativă şi acurateţea a fost de 81 %, 64 % şi 86 % pentru PBT şi de 100 %, 100 % şi 94 % pentru FDG-PET.

Într-un alt studiu, un lot de 53 de pacienţi a fost investigat, pentru identificarea naturii leziunilor pulmonare observate pe radiografia toracică simplă, prin fdg-PET, pe de o parte, şi, concomitent, prin dozarea a trei marcheri tumorali specifici : antigenul carcino-embrionar (ACE), enolaza neuronală specifică şi CYFRA 21-1 (4). Marcherii tumorali au fost găsiţi crescuţi în 42 de cazuri din 53 (sensibilitate 79,2 %), în timp ce captarea FDG-ului a fost pozitivă la 49 de pacienţi din 53 (sensibilitate 92,5 %).

Rezulate fals negative au fost semnalate în caz de leziuni tumorale mici, precum şi în unele forme tumorale (cancerul bronhoalveolar şi cel carcinoid) care nu au un metabolism exagerat al glucozei. Rezultate fals pozitive pot fi constatate în procese inflamatorii şi pseudo-tumorale : histoplasmoză, coccidiomicoză, aspergiloză, sarcoidoză şi tuberculoză.

Investigaţia FDG-PET mai este indicată în (28) :

• *Stadializarea TNM a cancerelor pulmonare, în cadrul bilanţului preoperator.* Marom et al. (2) au arătat superioritatea metodei PET comparativ cu tehnicile convenţionale în detectarea metastazelor secundare unei tumori pulmonare (os, ficat, excepţie făcând cele cerebrale).

• *Urmărirea răspunsului terapeutic după chimio-, radioterapie sau chirurgie.* Experienţa studiilor la care am făcut referire a arătat faptul că imagistica metabolică este net superioară CT-ului în diagnosticul malignităţii unui nodul pulmonar, diagnosticul de metastazare în ganglionii mediastinali sau de la nivelul hilului, excluzând tehnici invazive de diagnostic, cum ar fi toracotomia exploratorie.

CANCER COLO-RECTAL

• *Evaluarea post-chirurgicală a recurenţelor loco-regionale.* Tehnica FDG-PET este utilă în diagnosticul diferenţial între o recidivă locală şi cicatricea post-operatorie (ţesutul cicatricial este hipometabolic, în timp ce ţesutul tumoral concentrează glucoza) (21).

TABELUL I

Sensibilitatea şi specificitatea în stadializarea cancerului colo-rectal utilizând, comparativ, două metode (PET şi CT /IRM)

Studiu	Nr. pacienţi	Sensibilitatea PET (%)	Specificitatea PET (%)	Sensibilitatea CT (%)	Specificitatea CT (%)
Ito (1992)	15	100	100	91 (IRM)	100 (IRM)
Vitola (1996)	24	90	100	86	58
Keogan (1997)	18	92	80	-	-
Ogunbiyi (1997)	58	91	100	52	80
Delbeke (1997)	61	93	86	79	58
Valk (1999)	115	93	99	69	96

• *Detectarea metastazelor ganglionare, peritoneale, hepatice şi pulmonare.* Principalul avantaj este reprezentat de localizarea metastazelor (îndeosebi cele hepatice) înainte de chirurgia iniţială ; poate astfel dirija actul chirurgical de la extinderea lui cu evidare ganglionară, la excluderea acestuia în cazul diagnosticului de inoperabilitate. Studii multiple au demonstrat că metoda FDG-PET este mult mai sensibilă decât CT-ul (2) (vezi tabelul I).

• *Identificarea precoce a unei recidive locale în condiţiile existenţei unei concentraţii sanguine crescute a antigenului carcinoembrionar (ACE).* Atunci când concentraţia ACE este crescută, în absenţa semnelor clinice sau/şi negativitatea imaginilor convenţionale, probabilitatea recurenţei bolii este crescută, iar metoda PET este, în acest caz, de primă intenţie.

• *Aprecierea eficacităţii terapiei (chirurgie sau radioterapie).* Evaluarea PET post-radioterapie se face după minimum 6 luni (pentru eliminarea rezultatelor fals pozitive consecutive reacţiilor inflamatorii locale) ; orice creştere a captării FDG-ului după 6 luni de la iradiere poate fi consecinţa unei transformări maligne (2).

MELANOM MALIGN

Explorarea ^{18}F FDG-PET "corp întreg" pentru localizarea şi identificarea focarelor metastatice şi-a demonstrat superioritatea comparativ cu celelalte metode imagistice non-invazive. Ganglionii metastazaţi cu dimensiuni normale observaţi prin CT sau IRM, pot prezenta o hipercaptare a glucozei, iar ganglionii măriţi de volum nu sunt obligatoriu şi maligni. Metastazele pot fi ganglionare, pulmonare, cerebrale sau osoase.

Cel mai probabil, examenul "corp întreg" va deveni procedura iniţială în cadrul bilanţului de extensie la pacienţii cu diagnosticul de melanom malign şi la care există suspiciunea diseminării metastatice (21). Utilitatea metodei apare şi în identificarea nodulului santinelă pentru biopsie.

Un studiu efectuat de Crippa et al. (9) pe un lot de 38 de pacienţi a avut drept scop stabilirea diagnosticului de metastazare ganglionară prin FDG-PET (confirmat ulterior histologic) şi determinarea minimului de volum tumoral detectabil. S-a raportat o sensibilitate a tehnicii de 95 % (35/37), specificitate de 84 % (16/19) şi acurateţe de 91 % (51/56). FDG-PET a detectat 100 % din metastazele mai mari de 10 mm, 83 % aveau diametre între 6 şi 10 mm şi 23 % sub 5 mm.

CANCERE DIN SFERA ORL

Cele mai frecvente neoplasme sunt carcinoamele cu celule scuamoase de la nivelul

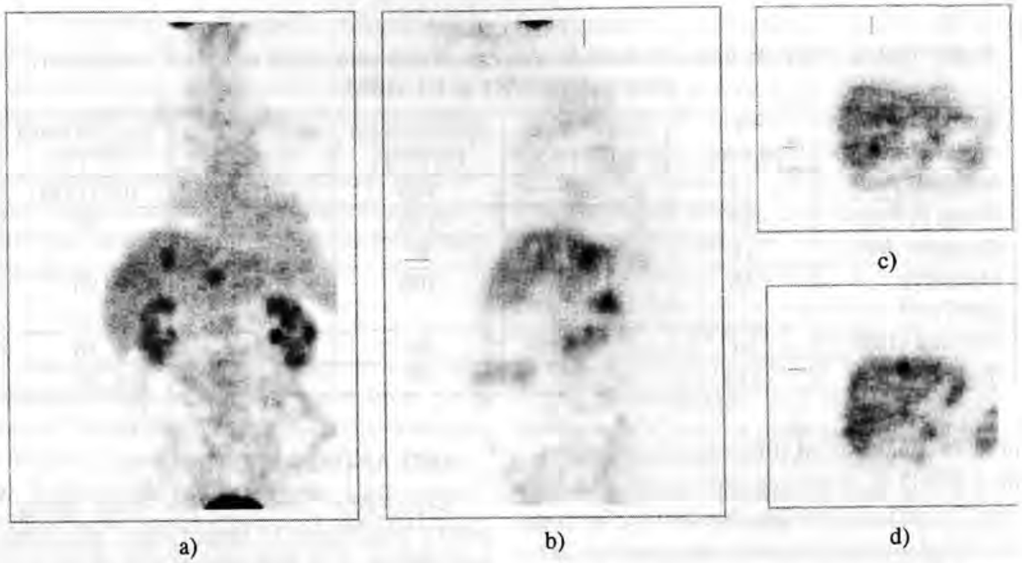


Fig. 2. (a, b, c şi d). Pacient, 52 de ani cu diagnosticul : adenocarcinom rectosigmoidian. Tomoscintigrafia FDG-PET (în cadrul bilanţului preoperator de localizare a eventualelor focare metastatice) indică hipermetabolism glucidic anormal în segmentele 7 şi 8 hepatice.

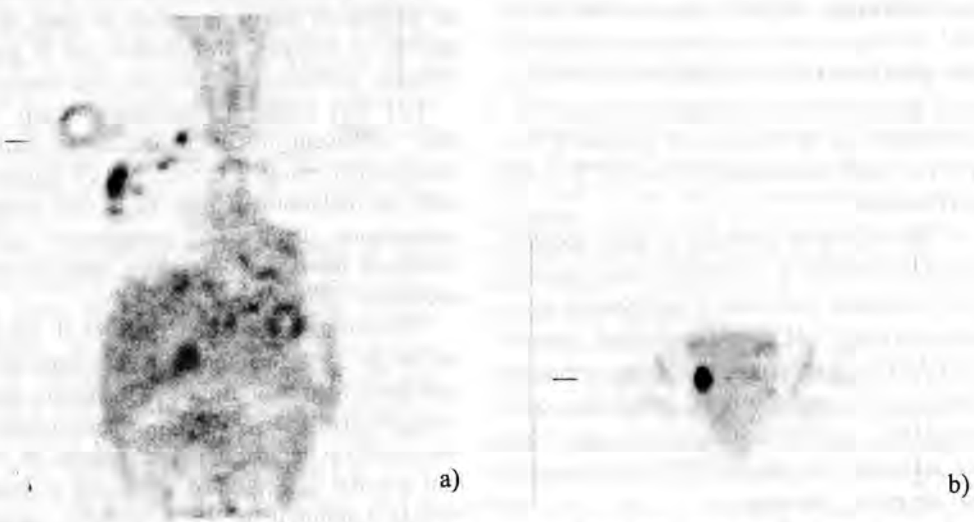


Fig. 3. (a, b). Pacientă, 39 ani, operată de melanom malign în 1999. În decurs de un an revine pentru apariţia unei recidive loco-regionale. Ecografia ganglionară : masa axilară dreaptă de 35/37 mm cu 2 ganglioni sateliţi (unul de 15 şi unul de 8 mm) şi un ganglion subclavicular drept de 8 mm. Computer tomografia nu decelează prezenţa de focare metastatice. ^{18}F FDG "corp întreg" : hipermetabolism glucidic anormal, ce permite vizualizarea unei recidive loco-regionale axilare drepte ; hiperfixare subclaviculară dreaptă. În plus, există o zonă de hiperactivitate în regiunea hepatică, inferior, ce nu a fost observată prin celelalte tehnici de imagistică medicală.

cavităţii orale, faringelui, laringelui şi al sinusurilor paranazale. Consumul celular crescut de glucoză la aceste tipuri tumorale se pare că este corelat cu activitatea lor proliferativă măsurată prin citometrie de flux (31). Metastazele la distanţă pot disemina în ganglionii loco-regionali, plămâni, mediastin, ficat şi creier ; detectarea acestora prin PET este excelentă, dar dimensiunile nodulului metastatic rămân un factor limitant. Dimensiunile celui mai mic ganglion limfatic metastazat (cu FDG-PET) detectat este de 4 mm (1).

Ameliorarea prognosticului de supravieţuire la pacienţii operaţi este în directă proporţionalitate cu identificarea precoce a recurenţelor post-tratament ; şi în aceste cazuri metoda FDG-PET prezintă o specificitate şi sensibilitate mult crescute în raport cu alte metode imagistice : IRM, ecografie, CT şi radiografie (18), aducând, frecvent, informaţii adiţionale acestora (sensibilitatea şi specificitatea nefiind influenţate de prezenţa fibrozei sau a ţesutului cicatricial, 29). FDG-PET a permis decelarea recidivelor la un procent de 87 % de cazuri dintr-un lot de 15 pacienţi la care imaginile IRM au fost normale (21). Totuşi metoda prezintă limitări determinate de dificultăţile localizării exacte anatomice. Noile dispozitive hibride CT-PET vor permite rezolvarea acestei probleme.

Pe de altă parte, concluziile echipei conduse de Mac Guirt (35) sunt critice în ceea ce priveşte superioritatea PET comparativ cu celelalte metode imagistice, iar singura indicaţie ar fi în diagnosticul diferenţial între recidivă şi radionecroză.

CANCERE CEREBRALE

Este bine cunoscut faptul că primele aplicaţii ale ^{18}F FDG-PET au fost, iniţial, în patologia oncologică cerebrală. Cele mai comune forme de tumori cerebrale la adult sunt cele derivate din celulele gliale, denumite generic glioame ; acestea reprezintă peste 90 % din tumorile primitive cerebrale la persoanele peste 20 de ani.

Actualmente, terapia constă în rezecţia chirurgicală urmată de radioterapie, însoţită sau nu şi de chimioterapie. Principala complicaţie a radioterapiei este reprezentată de necroza post-iradiere. Termenul de "necroză" nu este întrutotul adecvat, deoarece patologia post-radioterapie nu se limitează numai la necroză. Efectele pot fi împărţite în imediate, imediate-întârziate şi tardive. Cele tardive (la care ne vom referi în continuare) pot apare între 4 luni şi 10 ani post-iradiere (cu un maxim al frecvenţei la 2 ani).

Simptomele clinice ale tumorii recurente şi a leziunii post-iradiere sunt similare. Imagistica IRM sau CT nu permite distincţia între cele două tipuri de patologie. Măsurarea metabolismului glucidic cu ajutorul FDG-PET arată hipocaptare a deoxiglucozei la nivelul leziunii în cazul iradierii (ţesutul necrozat conţine mai puţine celule) şi hipermetabolism în caz de recurenţă a neoplasmului.

Interpretarea imaginilor se bazează pe diferenţele de captare (hipo-/hipermetabolism) a ţesutului tumoral comparativ cu ţesutul înconjurător sau controlateral. Absenţa fixării semnifică un prognostic favorabil. Înregistrarea concomitentă PET cu IRM sau CT ameliorează acurateţea diagnosticului PET. Reperarea spaţială a anomaliilor de fixare nu este, adesea, posibilă decât prin fuziunea imaginilor (CT-PET sau IRM-PET).

Studii recente (19) au raportat o sensibilitate de 81-86 % şi o specificitate cuprinsă între 40 şi 94 %. Imagini fals pozitive au fost observate în caz de abcese cerebrale, iar cele fals negative pot fi cauza fie a volumului tumoral mic, fie consecinţă a gradului mic de diferenţiere tumorală. O altă indicaţie, general acceptată, este cea a localizării focarului hipermetabolic pentru ghidarea puncţiei-biopsie.

ALTE TIPURI TUMORALE

Cercetări recente au fost extinse şi la alte tipuri tumorale, încercându-se acoperirea unei patologii cât mai variate.

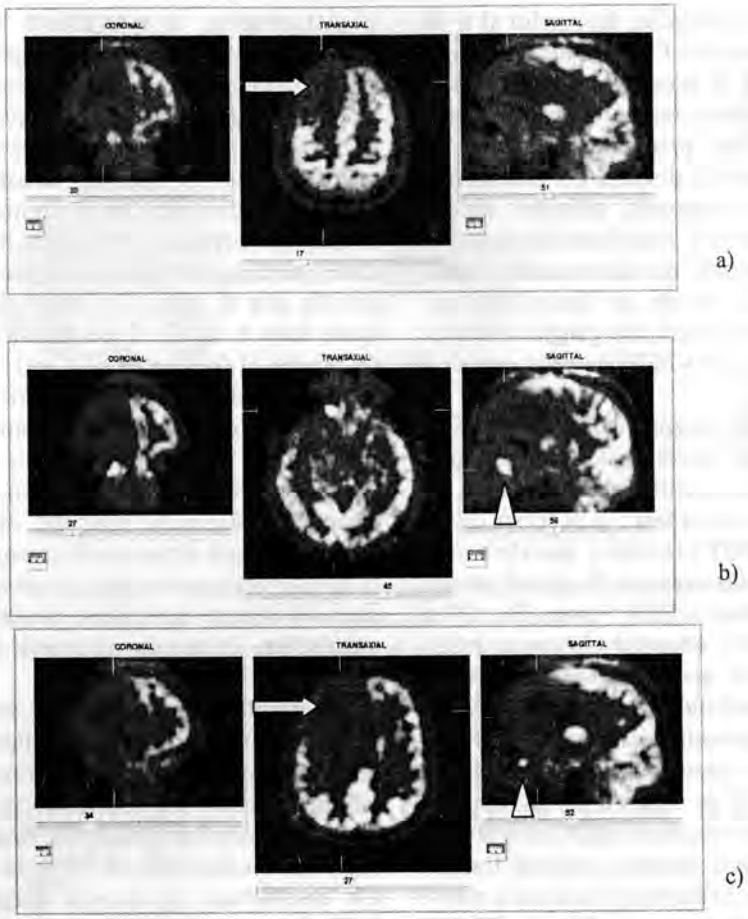


Fig. 4. (a, b, c). Pacient, 47 ani, melanom ochi drept, operat în 1999, radioterapie în acelaşi an. Revine în 2001 pentru hipertensiune intracraniană progresivă. IRM si CT: leziune frontală dreaptă de 30 mm, edem perilezional. Radionecroză sau metastază? Examenul cu ^{18}F FDG nu indică prezenţa de ţesut tumoral cerebral (săgeata albă - regiune cerebrală cu hipometabolism glucidic). Există în schimb o zonă de recidivă (7 mm), în partea internă şi inferioară a cavităţii orbitale drepte (indicată de triunghiul alb) absentă la IRM şi CT.

Aplicaţiile FDG-PET în oncologia endocrină (tiroidă, paratiroide, suprarenale şi hipofiză) au relevat următoarele (20, 29) : formele tumorale bine diferenţiate fixează, de obicei, puţin ^{18}F FDG-ul. Rolul PET nu este de primă intenţie, metoda având un rol complementar celorlalte tehnici scintigrafice specifice.

În ceea ce priveşte neoplasmul pancreatic cercetările sunt optimiste. Dificultăţile de diagnostic din imagistica structurală sunt consecinţa faptului că maladia se manifestă prin simptome nespecifice şi semne indirecte. Examenul PET s-a dovedit superior metodelor convenţionale atât în ceea ce priveşte diagnosticul pozitiv cât şi bilanţul de extensie (13, 22). Pentru evitarea rezultatelor fals negative au fost excluşi din studiu pacienţii diabetici.

În neoplasmele musculo-scheletale tomoscintigrafia "corp întreg" cu FDG este utilă

pentru diferenţierea maselor de ţesut moale de natură benignă de cele de natură malignă. Captarea FDG-ului se pare că este corelată cu gradul tumorii (11).

Tumorile renale sunt dificil de vizualizat prin PET din cauza eliminării renale fiziologice a FDG-ului, care reduce contrastul tumoră/ţesut sănătos. Indicaţiile (23) vizează, îndeosebi, localizarea focarelor metastatice înainte sau după nefrectomie.

Neoplasmul testicular reprezintă forma tumorală cea mai frecventă la sexul masculin înainte de 40 de ani. Principala indicaţie a FDG-PET o reprezintă seminomul. Recidivarea este posibilă la câţiva ani post-tratament fiind anunţată, frecvent, de creşterea marcherilor serici tumorali (AFP şi subunitatea b a HCG). Echipa condusă de Lang (22) a raportat o specificitate de 100 % şi o sensibilitate globală de 85 % pe un lot de 85 de pacienţi, superioară dozajului marcherilor tumorali menţionaţi (60 %).

CONCLUZII ŞI PERSPECTIVE

- În prima parte a acestei treceri în revistă ne-am referit la modificările metabolismului glucozei din celulele transformate malign, care, prin captarea radiofarmaceuticului ^{18}F FDG, sunt convertite în imagini metabolice obţinute cu camera PET.
- După ce circa două decenii tomoscintigrafia PET părea destinată îndeosebi cercetării fundamentale şi clinice, în ultimii 4-5 ani cuplul ^{18}F FDG - camera PET a declanşat un nou moment de evoluţie a medicinii nucleare. Noua metodă de scintigrafie atrage interesul tuturor centrelor medicale dezvoltate, chiar în condiţiile evoluţiei excepţionale ale tehnicilor de IRM şi CT. Din datele pe care le-am prezentat, fără să epuizăm toate tipurile de tumori maligne investigate cu ^{18}F FDG-PET, rezultă că în cele mai multe cazuri tomoscintigrafia PET prezintă cu certitudine o sensibilitate şi specificitate mai crescute în cazurile când CT/IRM oferă informaţii limitate : diferenţierea leziunilor tumorale benigne de cele maligne, diferenţierea între modificările apărute post-radioterapie şi eventualele recurenţe, diferenţierea nodulilor limfatici maligni de cei benigni, monitorizarea tratamentului, localizarea metastazelor cu punct de plecare necunoscut cu identificarea în acelaşi timp de achiziţie şi, eventual, a tumorii primare (10).
- În aceste condiţii, în ţările avansate, implantarea centrelor PET a devenit o prioritate medicală în condiţiile în care atât diagnosticul oncologic cât şi urmărirea eficienţei terapiei oncologice depind, adesea în mod determinant, de progresele recente ale medicinii nucleare. Deşi scintigrafia FDG-PET este costisitoare, raportul cost - beneficiu este cel mai adesea în favoarea sa, cu condiţia utilizării în cazurile cu indicaţie stabilită corect. Pe de altă parte, au diminuat semnificativ costurile datorită inovaţiilor tehnologice recente : apariţia gamma-camerelor hibride, a automatelor de sinteză de ^{18}F FDG şi scăderea preţurilor ciclotroanelor, care, în plus, pot fi utilizate de mai multe centre PET situate în proximitate. În unele ţări, ca SUA, Germania, Austria, Belgia s-a ajuns deja la o acoperire satisfăcătoare a teritoriului, prin implantarea unui centru PET la un milion de locuitori.
- Imaginea obţinută prin PET este metabolică şi, deci, complementară, prin informaţia obţinută, celorlalte metode. Dezvoltarea dispozitivelor PET-CT (finalizată) şi PET-IRM, a procedeelor de fuzionare a imaginilor, elimină limitele specifice fiecăreia dintre tehnici. Dar imagistica este în continuă evoluţie şi, neîndoielnic, vor apare inovaţii noi. În acest moment, de exemplu, se încearcă utilizarea fenomenului denumit de coerenţă cuantică în diagnosticul cancerului de sân, care oferă o rezoluţie de 50 de ori mai bună decât IRM convenţional. Pe de altă parte, dacă în cazul PET diagnosticul ţinteşte nivelul molecular, este posibil să se evolueze şi către nivelul atomic.
- Care sunt şansele de implantare a primelor centre PET la noi în ţară? Deocamdată,

medicina nucleară clasică se află la noi într-o inacceptabilă stare de subdezvoltare. Astfel, în ţară, la o populaţie de 22,3 milioane de locuitori există 10 gamma-camere acceptabile tehnic, în timp ce, se apreciază că o reţea de medicină nucleară normală înseamnă 5 gamma-camere la un milion de locuitori! O rămânere în urmă care este îngrijorătoare şi se reflectă, neîndoielnic, în calitatea unor acte medicale.

MULŢUMIRI

Gratitudinea noastră d-lui Profesor Luc Cinotti pentru amabilitatea cu care a acceptat să beneficiem de competenţa sa în domeniul ^{18}F FDG-PET.

BIBLIOGRAFIE

1. Ak I., Blokland J.A.K., Pauwels E.K.J., Stokkel M.P.M., The clinical value of 18F-FDG detection with a dual-head coincidence camera: a review, *Eur J Nucl Med*, 2001, 28 (6), 763-778.
2. Bar-Shalom R., Valdivia A.Y., Blaufox M.D., PET imaging in oncology, *Semin Nucl Med*, 2000, XXX (3), 150-185.
3. Beyer T., Townsend D.W., Brun T., Kinahan P.E., Charron M., Roddy R., Jerin J., Young J., Byars L., Nutt R., A combined PET/CT scanner for clinical oncology, *J Nucl Med*, 2000, 41, 1369-1379.
4. Bousson V., Moretti J.-L., Weinmann P., Safi N., Tamgac F., Groiselle C., de Beco V., Hillali Y., Valeyre D., Breau J.-L., Assesment of malignancy in pulmonary lesions: FDG dual-head coincidence gamma camera imaging in association with serum tumor marker measurement, *J Nucl Med*, 2000, 41, 1801-1807.
5. Brown R.S., Leung J.Y., Kison P.V., Zasadny K.R., Flint A., Wahl R.L., Glucose tansporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer, *J Nucl Med*, 1999, 40 (4), 556-565.
6. Bury T., Paulus P., Corhay J.L., Weber T., Benoit T., Radermecker M.F., Rigo P., Apport diagnostique de la tomographie a émission de positons dans l'évaluation d'une opacité pulmonaire unique: étude préliminaire chez 30 patients, *Médecine Nucléaire*, 1996, 20, 77-82.
7. Comet M., Vidal M. (sous la direction), Chimie du fluor 18, in *Radiopharmaceutiques - Chimie des radiotraceurs et applications biologiques*, Ed. Presses Universitaires de Grenoble, Grenoble, 1998, 334-341.
8. Cook G.J.R., Fogelman I., The role of positron emission tomography in skeletal disease, *Semin Nucl Med*, 2000, XXXI (1), 50-61.
9. Crippa F., Leutner M., Belli F., Gallino F., Greco M., Pilotti S., Cascinelli N., Bombardieri E., Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma, *J Nucl Med*, 2000, 41, 1491-1494.
10. Delbeke D., Oncological applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma, *J Nucl Med*, 1999, 40 (4), 591-603.
11. Delbeke D., Oncological applications of FDG PET imaging, *J Nucl Med*, 1999, 40 (10), 1706-1715.
12. Delbeke D., Sandler M.P., The role of hybrid cameras in oncology, *Semin Nucl Med*, 2000, XXX (4), 268-280.
13. Fröhlich A., Diederichs C.G., Staib L., Vogel J., Beger H.G., Reske S.N., Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET, *J Nucl Med*, 1999, 40 (2), 250-255.
14. Green M.A., Welch M.J., Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography (PET), in: *Principles and Practice of Nuclear Medicine*, eds. Early P.J., Sodee D.B., Ed. Mosby, St. Louis, Baltimore, 1995, 739-751.
15. Grünwald F., Kälicke T., Feine U., Lietzenmayer R., Scheidhauer K., Dietlein M., Schober O., Lerch H., Brandt-Mainz K., Burchert W., Hiltermann G., Cremerius U., Biersack H.J., Fluorine 18 - fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study, *Eur J Nucl Med*, 1999, 26 (12), 1547-1552.

16. Kitagawa Y., Sadato N., Azuma H., Ogasawara T., Yoshida M., Ishii Y., Yonekura Y., FDG PET to evaluate combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy of head and neck neoplasms, *J Nucl Med*, 1999, 40 (7), 1132-1137.
17. Kole A.C., Plaat B.E.C., Hoekstra H.J., Vaalburg W., Molenaar M., FDG and l-(1-^{11}C)-tyrosine imaging of soft-tissue tumors before and after therapy, *J Nucl Med*, 1999, 40(3), 381-386.
18. Kresnik E., Mikosch P., Gallowitsch H.J., Kogler D., Wieser S., Heinisch M., Unterweger O., Raunik W., Kumnig G., Gomez I., Grünbacher G., Lind P., Evaluation of head and neck cancer with ^{18}F-FDG PET: a comparison with conventional methods, *Eur J Nucl Med*, 2001, 28 (7), 816-821.
19. Langleben D.D., Segall G.M., PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury, *J Nucl Med*, 2000, 41, 1861-1867.
20. Macapinlac H.A., Invited commentary: Clinical usefulness of FDG PET in differentiated thyroid cancer, *J Nucl Med*, 2001, 42 (1), 77-78.
21. Maublant J., Lagrange J.L., Applications du fluor-18-fluoro-2-désoxyglucose en cancérologie, *Médecine Nucléaire*, 1995, 19, 64-72.
22. Montravers F., D. Grahek, Kerrou K., Younsi N., de Béco V., Manil L., Talbot J.N., La tomographie par émission de positons au (^{18}F) -fluoro-2-désoxyglucose: revue de la littérature et de nos résultats dans les cancers extrapulmonaires, *Médecine Nucléaire*, 1999, 23 (3), 151-168.
23. Montravers F., D. Grahek, Kerrou K., Younsi N., Doublet J-D., Gattegno B., Rossert J., Costa de Beauregard M.-A., Thibault P., Talbot J.-N., Evaluation of FDG uptake by renal malignancies (primary tumor or metastases) using a coincidence detection g camera, *J Nucl Med*, 2000, 41, 78-84.
24. Moretti J.L., Tofighi M., Frachet B., Corré A., Baillet G., Rocchisani J.-M., Safi N., Exploration des cancers oto-rhino-laryngés par le ^{18}FDG, *Médecine Nucléaire*, 1999, 23 (4), 205-210.
25. Murthy K., Aznar M., Thompson C.J., Loutfi A., Lisbona R., Gagnon J.H., Results of preliminary clinical trials of the positron emission mammography system PEM-I: a dedicated breast imaging system producing glucose metabolic images using FDG, *J Nucl Med*, 2000, 41, 1851-1858.
26. Phelps M.E., The merging of biology and imaging into molecular imaging, *J Nucl Med*, 2000, 41 (4), 1851-1858.
27. Rain J.D., La T.E.P dans les lymphomes, *Médecine Nucléaire*, 1998, 22 (9), 562-563.
28. Reske S.N., Indications for PET-imaging in oncology: results of the second german consensus conference, *Médecine Nucléaire*, 1999, 23 (1), 31-34.
29. Rigo P., Belhocine T., Hustinx R., Foidart-Willems J., TEP et tumeurs endocrines, *Médecine Nucléaire*, 2000, 24 (5), 275-282.
30. Rigo P., Paulus P., Belhocine T., Daenen F., Apport de la TEP au ^{18}-FDG dans le diagnostic, le bilan d'extension et la prise en charge du cancer du sein, *Médecine Nucléaire*, 1998, 22 (9), 515-523.
31. Rigo P., Paulus P., Jerusalem G., Bury T., Deneufbourg J.-M., Depas G., Benoit T., Larock M.P., Foidart J., Indications cliniques de la tomographie a positons au 18FDG en oncology. Expérience préliminaire et revue de la littérature, *Médecine Nucléaire*, 1995, 19, 73-89.
32. Schlüter B., Bohuslavizki K.H., Beyer W., Plotkin M., Buchert R., Clausen M., Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ^{131}I scan, *J Nucl Med*, 2001,42(1), 71-76.
33. Stöcklin G., Fluorine-18 Compounds, in: *Principles of Nuclear Medicine*, eds. Wagner H.N., Szabo Z., Buchanan J.W., Ed. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, 1995, chapter 11/2, 178-194.
34. Sugawara Y., Eisbruch A., Kosuda S., Recker B.E., Kison P.V., Wahl R.L., Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer, *J Nucl Med*, 1999, 40 (7), 1125-1131.
35. Talbot J.N., La TEP au (^{18}F)-FDG dans les cancers extrapulmonaires et leur évaluation thérapeutique, *Médecine Nucléaire*, 1999, 23 (1), 20-21.
36. Turkington T.G., Attenuation correction in hybrid positron emission tomography, *Semin Nucl Med*, 2000, XXX (4), 255-267.
37. *** www.cermep.fr
38. *** CD - Scintigraphie du ^{18}F-FDG a l'aide d'une Caméra double tete Picker a détection de coincidence. Expérience de l'hôpital Tenon a Paris, 1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

NOI INTERLEUKINE MODULATOARE ALE INFLAMAŢIEI. IMPLICAŢII TERAPEUTICE

Cătălina Elena Lupuşoru, Liliana Tarţău, Cristina Ghiciuc
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Diciplina de Farmacologie-Toxicologie-Algeziologie

NEW INFLAMMATION MODULATOR INTERLEUKINS. THERAPEUTIC IMPLICATIONS (Abstract): A lot of different leukocyte recruit soluble factors are implicated in both acute and chronic inflammatory processes with a higher expression of the cellular adhesion and chemoatraction molecules. Soluble factors implicated in these processes include: lipid inflammatory metabolites, arachydonic acid derivatives (prostaglandines, leucotrienes, lipoxines, PAF), the three soluble proteases waterfall events/substrates (coagulation, complement, kinines), nitric oxide, as well as cytokines implicated in acute or chronic inflammatory and cellular immune reactions. Recently, new inflammation modulator cytokines were described: IL-20, IL-21, IL-22 and IL-23. The aim of this work was to present some theorethical aspects regarding the biological effects of these new cytokines implicated in inflammation and the pharmacological influence of the processes mediated by them. Particularly IL-20 is implicated in psoriasis' pathology. IL-21 and IL-15 are important in NK cells differentiation. IL-22 regulates the IL-4 production from Th2T cells. IL-23 stimulates IFN gamma production and proliferation in PHA blast T cells, as well as in CD45RO (memory) T cells. **Key words**: INTERLEUKINS, INFLAMMATION, IMMUNOPHARMACOLOGY

Inflamaţia, ca tip de răspuns la agresiunea exercitată asupra ţesuturilor, se caracterizează, în faza acută, prin flux sanguin crescut şi permeabilitate vasculară, alături de acumularea lichidului, leucocitelor şi a mediatorilor inflamatori, de tipul citokinelor, în focarul inflamator. Faza subacută/cronică, se caracterizează prin dezvoltarea răspunsurilor imune specifice, umorale şi celulare, faţă de agentul patogen "prezent" la nivelul ţesutului lezat. Atât în timpul proceselor inflamatorii acute, cât şi în timpul celor cronice, sunt implicaţi variaţi factori solubili, pentru recrutarea leucocitului, prin expresia crescută a moleculelor de adeziune celulară şi chemoatracţie. Ei sunt (8):

- metaboliţii inflamatori lipidici, cum ar fi, PAF şi numeroşii derivaţi ai acidului arahidonic (PG, LT, lipoxine), care sunt generaţi din fosfolipidele membranei celulare;
- trei "cascade" ale proteazelor solubile/substraturi (coagulare, complement, kinine), care generează numeroase peptide proinflamatorii;
- oxidul nitric, un puternic vasodilatator endogen, al cărui rol în procesele inflamatorii a început să fie explorat relativ recent;
- un grup de polipeptide derivate din celule, cunoscute sub numele de citokine, care extind larg "orchestra" răspunsului inflamator, ele fiind determinanţii majori ai creşterii infiltratului celular, ai stării de activare celulară şi ai răspunsurilor sistemice la inflamaţie.

Cele mai multe citokine sunt multifuncţionale. Ele sunt molecule pleiotrope, care îşi exercită efectele lor locale sau sistemice, într-un mod autocrin sau paracrin. Sunt implicate în fenomene extinse, care presupun interacţiuni sinergice sau antagonice şi realizează efecte reglatorii, negative şi pozitive, pe diferite celule ţintă. Citokinele cunoscute în medierea proceselor inflamatorii cronice pot fi clasificate în două grupe (8):

1) în inflamaţia umorală: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13 şi TGFα;
2) în inflamaţia celulară: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IFN, TGF-β, şi TNFα şi β.

Receptorii citokinelor implicate în inflamaţie fac parte din superfamilia receptorilor hematopoietinici, care include: unul sau multiple lanţuri ale receptorilor pentru eritropoietină, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, v-mpl oncogen, GM-CSF, GCSF, prolactina şi hormonul de creştere. Receptorii din această familie, au o porţiune comună, reprezentată de un fragment, care conservă patru reziduuri de cisteină în porţiunea aminoterminală a domeniului de legare a ligandului şi un fragment extins de aminoacizi proximal, în regiunea transmembranară (WSXWS = Trp-Ser-X-Trp-Ser; X reprezentând un reziduu, care nu se conservă). Receptorii prezintă, de asemenea, un domeniu tip III cu fibronectină (8).

Relativ recent, au fost descrise, noi interleukine modulatoare ale inflamaţiei: IL-20, IL-21, IL-22, IL-23.

IL-20

Are o structură asemănătoare cu IL-10, această citokină, fiind un factor autocrin pentru keratinocite şi având rol în controlul participării acestora în procesul inflamator.

IL-20 joacă un rol important în producerea proliferării keratinocitelor, dar şi în modularea inflamaţiei la nivelul pielii (1). Localizarea genelor care codifică IL-20 este tot pe cromozomul 1q32 uman.

IL-20 acţionează prin intermediul a două tipuri de receptori: IL-20Rα şi IL-20Rβ. Aceşti receptori, se găsesc la nivelul keratinocitelor umane şi în unele celule endoteliale. În urma cuplării IL-20 cu cele două tipuri de receptori, se produce o stimulare a proliferării keratinocitelor şi a diferenţierii acestora. S-a observat că secvenţele polipeptidice ale IL-20 sunt asemănătoare (în proporţie de 20-40%) cu cele ale IL-10 şi cu cele ale altor 4 citokine întâlnite la mamifere, dar şi cu multe secvenţe ale citokinelor virale corespunzătoare, aparţinând tot "familiei" IL-10 (19). Genele care codifică citokinele umane înrudite cu IL-10, sunt grupate în două categorii: gene pentru IL-10, IL-19, IL-20 şi pentru MDA-7 (factorul asociat diferenţierii melanocitelor) şi gene care decodifică alţi doi membri ai familiei: IL-22 şi AK155 (3). Unele alele, aflate la nivelul regiunii corespunzătoare genei pentru IFNγ de pe cromozomul 12, care codifică IL-22 şi AK155, au fost asociate cu astmul bronşic şi cu unele boli inflamatorii intestinale, dar rămâne de stabilit, care este rolul lor în fiziopatologia acestor afecţiuni (2).

Studiile efectuate pe şoareci transgenici, au pus în evidenţă faptul că pielea este "ţinta" majoră a acţiunii IL-20.

Investigarea efectelor biologice ale IL-20 *in vivo*, a arătat că mulţi dintre aceşti şoareci transgenici prezintă o exprimare crescută a IL-20, sub controlul unor variaţi promotori specifici tisulari. Analizele histologice au relevat o epidermă foarte mult îngroşată, cu un număr crescut de keratinocite şi exprimarea în straturile suprabazale a markerilor de proliferare şi diferenţiere, care normal se găsesc doar la nivelurile straturilor bazale. Aceste modificări, se pare că sunt cauzate de IL-20 circulantă, deoarece, şoarecii care exprimă această transgenă în ţesuturi aflate la distanţă de piele, cum ar fi în ficat (promotori fiind albuminele), prezintă o afectare identică (13).

S-a observat că IL-20 stimulează traductorul semnal şi activatorul transcripţiei 3 (Stat 3), unul din activatorii transcripţionali implicaţi în acţiunea IL-10 la nivelul liniei celulare a keratinocitelor imortalizate (HaCaT) (9). Expunerea celulelor HaCaT la IL-20, induce translocaţia Stat 3 în nucleu şi stimularea transcripţiei, pornind de la o genă raportoare, responsabilă de Stat 3. Rolul central în dezvoltare este demonstrat, prin aceea că, şoarecii deficienţi în Stat 3 mor în fazele precoce ale embriogenezei. Depleţia specifică a genelor Stat 3 la nivelul keratinocitelor, blochează răspunsul acestora la factorul de creştere al epidermei (EGF), la factorul de creştere al hepatocitelor (HGF) şi la IL-6 (14). Chiar dacă keratinocitele cu deficienţă de Stat 3, pot forma o piele aproximativ normală, aceasta prezintă o deficienţă în vindecarea rănilor şi o alterare a ciclului secundar de dezvoltare al firului de păr. Alterările keratinocitelor deficiente în Stat 3, pot fi de asemenea consecinţa incapacităţii lor de a răspunde la IL-20 (1). Când celulele HaCaT au fost incubate cu IL-20, în prezenţa concentraţiilor submaximale ale TNFα sau cu EGF, s-a observat o intensă cooperare, crescând astfel sensibilitatea pentru IL-20. S-a constatat că aceste gene sunt "up"-reglate de către: IL-20, TNFα, chemokina MCP-1, MRP-14(proteină de legare a lanţurilor de calciu S 100) (7, 10).

În numeroase cercetări experimentale, au fost studiate structurile receptorilor celulelor HaCaT şi doi receptori ai citokinelor de clasă II (numite IL-20Rα şi IL-20Rβ), consideraţi anterior ca aparţinând receptorilor "orfani" (4). În timp ce în pielea normală s-au identificat niveluri scăzute ale expresiei celor doi receptori, în leziunile psoriazice s-au găsit inducţii dramatice ale celor două lanţuri receptoare în keratinocite, în celulele endoteliale şi în câteva din celulele mononucleare de la nivelul leziunilor psoriazice. Hiperproliferarea keratinocitelor asociată cu psoriazisul, este dependentă de participarea limfocitelor T activate. IFNγ produs în mod normal de către celulele T activate, provoacă o hiperproliferare a keratinocitelor. De aceea, se presupune că expresia receptorului IL-20, precum şi, probabil, prezenţa IL-20 la nivelul keratinocitelor, este stimulată de IFNγ, sau de către alţi produşi secretaţi de celulele T active (13).

IL-20, independent sau împreună cu alţi factori, exercită efecte proinflamatorii certe la nivelul keratinocitelor şi poate juca un rol central în răspunsul epidermei la inflamaţie. Sunt consideraţi "citokine primare", doi factori predominanţi autocrini pentru keratinocite, TNFα şi IL-1α, pentru că activează, pe calea patogenică a TNFγ şi ß, transcripţia unor citokine proinflamatorii, chemokine sau/şi molecule de adeziune în diferite tipuri de celule (13). Expresia receptorilor IL-20 în pielea cu leziuni de psoriazis, sugerează faptul că, exprimarea IL-20 poate constitui o etapă importantă în acest proces.

IL-21

IL-21 are rol în reglarea funcţiei imune, diferenţierea ţesutului limfoid şi creşterea activităţii citotoxice a celulelor NK. Caracterizarea iniţială a complexului receptor pentru IL-21 demonstrează că acesta ar putea aparţine familiei de citokine, ai cărei receptori conţin lanţurile γ şi γ_c. Datorită decalajului între ritmul foarte rapid de descoperire a unor noi citokine şi timpul foarte scurt pentru caracterizarea lor completă, s-au creat unele confuzii, ca de exemplu, situaţia în care, două citokine noi, care prezentau structuri moleculare distincte, au fost desemnate iniţial ca fiind IL-21. Pentru a remedia acestă situaţie, molecula descrisă iniţial, a fost desemnată formal ca fiind IL-21, în timp ce factorul inductor al IL-9, IL-TIF, a fost denumit provizoriu IL-22 (6). IL-21 este un factor important în diferenţierea limfoidă, constatare, care poate aduce progrese importante în înţelegerea nelămuririlor legate de fenotipul imunologic cauzat de deficienţa γ_c (15).

Analiza secvenţelor receptorului pentru IL-21 arată existenţa unei omologii cu lanţurile ß ale receptorilor pentru IL-2 şi cu lanţurile a ale receptorilor pentru IL-4 şi IL-9. Gena care codifică sinteza receptorului pentru IL-20, este localizată pe cromozomul 16p12, cu primul exon situat doar la 39kb de locusul IL-4Rα. Deşi astfel se sugerează faptul că structurile receptorilor pentru IL-21 şi IL-4, derivă dintr-o genă ancestrală comună, se consideră că, organizarea genomică a acestor gene nu este păstrată cu exactitate (16). Receptorul pentru IL-21 a fost identificat pe suprafaţa celulelor B periferice CD23$^+$ şi a celulelor natural killer CD56$^+$ umane (12). Exprimarea receptorului pentru IL-21 determină eliberarea unor semnale puternice în timus şi splină, atât la om, cât şi la şoareci. S-a constatat că ARNm al receptorului pentru IL-21 este reglat prin activarea limfocitelor T, dar nu se ştie dacă acest fenomen este valabil şi pentru limfocitele B sau celulele NK. Mai mult chiar se sugerează faptul că IL-20 poate fi folosită de către celulele T, pentru stimularea funcţiilor efectoare în mod paracrin sau autocrin. Deşi s-au constatat o omologie structurală între IL-21 şi IL-15, exprimarea IL-21, a IL-15 şi a receptorilor lor, în ţesuturile limfoide, exprimarea acestor citokine şi a receptorilor lor în ţesuturile nelimfoide se realizează în proporţii diferite.

IL-21 are efecte importante asupra limfocitelor B, T şi celulelor NK (12). Curios, s-a observat că IL-21 participă la co-stimularea Ly B activate cu anticorpi anti-CD40, şi inhibă proliferarea indusă de Ac anti-Ig M şi IL-4. Acest fapt ar putea fi explicat prin faptul că receptorul pentru IL-21 este exprimat doar la nivelul celulelor T activate. Pe de altă parte însă, timocitele exprimă niveluri înalte ale receptorilor pentru IL-21, dar surprinzător, IL-21 singură, nu induce proliferarea acestora. Pe de altă parte, receptorul pentru IL-21, poate fi exprimat de un subset de timocite (celulele imature CD4$^+$ CD8$^+$). IL-21 realizează, de asemenea, "down"-reglarea timocitelor maturate. Efectul asupra timocitelor, este legat mai mult de diferenţiere sau supravieţuire, decât de inducerea proliferării (12).

IL-21 este singura citokină care creşte substanţial activitatea citotoxică a celulelor mature NK, efect care apare independent de proliferarea celulelor NK. Pentru a studia acest efect, s-a realizat *in vitro*, un sistem de diferenţiere din celule stem hematopoietice umane, în care sunt incluse câteva citokine (factorul celulelor stem, ligandul Flt3 şi IL-15), care se pare că intervin în mod determinant în dezvoltarea celulelor NK (16). S-a constat că, IL-21 singură nu este capabilă să inducă diferenţierea celulelor NK în acest sistem, în schimb IL-21, în sinergism cu ligandul Flt3 şi IL-15, produce mult mai rapid creşterea celulelor NK litice în sistemul celulelor CD34$^+$ (12). Interesant este faptul că celulele NK rezultate sunt CD16$^+$. IL-21 poate genera semnale unice pentru maturarea finală a celulelor NK. Posibilitatea ca IL-21 să aparţină unei reţele de citokine dependente de γ_c, poate să fie utilă în explicarea discrepanţelor între fenotipul deficienţei de γ_c şi fenotipul şoarecilor deficienţi în unul sau mai mulţi liganzi dependenţi de γ_c (15). Rolul unic al IL-21, ca citokină γ_c-dependentă, în diferenţierea celulelor NK, ar putea explica, de ce cobaii deficienţi în IL-15 au celulele NK în număr foarte redus, în timp ce şoarecii γ_c-deficienţi prezintă absenţa completă a acestui subset limfoid (5).

IL-22

Gena care codifică IL-22 este localizată pe cromozomul 6, în vecinătatea genei IFNGR1. Sinteza IL-22 este stimulată de IL-9, producţia de IL-22 fiind crescută după activarea limfocitelor T şi a mastocitelor (17). IL-22 este un ligand pentru CRF2-4, un membru al familiei receptorilor pentru citokinele de clasă II. Un nou membru al familiei receptorului pentru IFN (numit IL-22R), funcţionează şi drept component secundar, împreună cu CRF-2, pentru a analiza semnalul mediat de IL-22. S-a constatat că liniile celulare răspund la IL-22, prin activarea STATs 1, 3, şi 5, dar nu răspund la IL-10. IL-22 nu inhibă producţia de citokine proinflamatorii de către monocit, ca răspuns la LPS şi nici nu influenţează acţiunea IL-10 asupra monocitelor, dar are un efect inhibitor slab asupra producerii de IL-4 de către celulele Th2T (17).

IL-22 activează procese biologice specifice pentru INF-γ, cum ar fi "up"-reglarea antigenelor MHC de clasă I. Receptorul solubil IL-22BP inhibă activitatea IL-22 prin legarea sa şi blocarea interacţiunii cu complexul IL-22R, de la suprafaţa celulei.(6) IL-22 este un omolog al IL-10, care transmite semnale prin receptorii pentru citokine II, heterodimerici IL- 22RA1/ CRF 2-4. IL-22 este produsă de Ly T şi induce producţia a reactanţilor de fază acută *in vitro* şi *in vivo*, sugerând astfel implicarea sa în inflamaţie. Acest receptor tip II pentru citokine, IL-22RA2 (alfa 2), se pare că este un receptor solubil, exprimat în mod natural. Il-22RA2, are o secvenţă de aminoacizi, omologă cu cea a IL-22RA1, şi este plasat tot la nivelul cromozomului6q23.3-24.2. El leagă specific de IL-22 şi neutralizează proliferarea celulelor BaF3, care exprimă subunităţi ale receptorului IL-22. ARNm al IL-22RA2 este exprimat în proporţie crescută în placentă, dar şi în splină, în tubul digestiv, aparatul reproductiv feminin şi din sistemul imun. Hibridizarea *in situ*, arată că tipurile de celule, care exprimă IL-22RA2 în mod dominant, sunt celulele mononucleare şi cele din epiteliu. Deoarece IL-22 induce expresia reactanţilor de fază acută, IL-22RA2, poate juca un rol important, ca antagonist în reglarea răspunsului inflamator (18).

IL-23

Sursele celulare pentru IL-23 sunt reprezentate de celulele dendritice activate. Receptorul pentru IL-23 este desemnat ca fiind IL-12Rβ1. Activarea Stat-4, induce proliferarea Ly T, stimulează producerea de IFN-g. Proteina p19 singură, nu are nici o activitate biologică evidentă, în schimb, în combinaţie cu subunităţile p40 ale IL-12 formează o nouă citokină complexă, biologic activă IL-23. care prezintă unele efecte biologice similare, dar şi unele acţiuni distincte faţă de IL-12. IL-23 se leagă de IL-12Rβ1 dar nu şi de IL-12Rβ2 (11).

IL-23 activează Stat-4 în limfoblaştii T(CD4(+), CD45Rb(low)), a căror proliferare este indusă de PHA. IL-23 induce o puternică proliferarea a LyT cu memorie, la şoareci. La fel ca şi IL-12, IL-23 umană stimulează producerea de IFN-γ şi proliferarea PHA-indusă a limfoblaştilor T, precum şi a celulelor T CD45Ro (cu memorie) (11).

BIBLIOGRAFIE

1. Blumberg H. et al., Interleukin 20, discovery, receptor identification and role in epidermal function, *Cell*, 2001, 104, 9-19.
2. Cookson W., The alliance of genes and environment in asthma and allergy, *Nature*, 1999, 402, B5-B11.
3. Dumoutier L. et al., Cloning and characterization of Il-10 related T cell-derived inducible factor (IL-22) receptor complex, *J Immunol*, 2000, 164, 1814-1819.
4. Gottlieb S.L. et al., Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin(DAB389IL-2) suggest a primary immune, but not keratinocyte, pathogenenic basis, *Nat Med*, 1995, 1, 442-447.
5. Kennedy M.K. et al., Reversibile defects in natural killer and memory T cell lineages in interleukin 15-deficient mice, *J Exp Med*, 2000, 191, 771-780.
6. Kotenko S.V. et al., Identification, cloning and characterization of a novel soluble receptor that binds IL-22 and neutralizes its activity, *J Immunol*, 2001, 166, 7096-7103.

7. Kunz M. et al., Macrophage marker 27E10 of human keratinocytes helps to differentiate discoid lupus erythemaous and Jessner's lymphocytic infiltration of the skin, *Eur J Dermatol*, 1999, 9, 107-110.
8. Lupuşoru C.E., *Imunofarmacologie*, 2001, Ed., Iaşi, 153-157.
9. Mossmann TR, Properties and functions of interleukin-10, *Adv Immunol*, 1994, 56, 1-26.
10. O'Farrell A.M. et al., IL-10 inhibits macrophage activation and proliferation by distinct signaling mechanisms : evidence for Stat 3-dependent and independent pathways, *EMBO J*, 1998, 17, 1006-1018.
11. Oppmann B. et al., Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12, *Immunity*, 2000, 13, 715-725.
12. Parrish-Novak J et al., Interleukin 21 and its receptor are involved in cell expansion and regulation of lymphocyte function, *Nature*, 2001, 408, 57-63.
13. Rich B.E. et al., Cytokines : IL-20 - a new effector in skin inflammation, *Curr Biol*, 2001, 11, R531-R534.
14. Sano S. et al., Keratinocyte-specific ablation of Stat 3 exhibits impaired skin remode but does not affect skin morphogenesis, *EMBO J*, 1999, 18, 4657-4668.
15. Sugamura K. et al., A common gamma-chain for multiple cytokine receptors, *Adv Immunol*, 1995, 59, 225-277.
16. Vobheinrich C.A.J. et al., Cytokines : IL-21 joins the γ_c- dependent network?, *Curr Biol*, 2001, 11, R175-R177.
17. Xie M.H. et al., Interleukin (IL)-22, a novel human cytokin that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R, *J Biol Chem*, 2000, 275, 31335-31339.
18. Xu W. et al., A soluble class II cytokine receptor, IL-22RA2, is a naturally occurring IL-22 antagonist. *Proc Nat Acad Sci*, 2001, 98, 9511-9516.
19. Zang R. et al., Identification of a novel ligand-receptor pair constutively activated by ras oncogenes, *J Biol Chem*, 2000, 275, 24436-24443.

NOUTATE

MEDICINA NUCLEARĂ ŞI BOALA PARKINSON

Boala Parkinson este, după boala Alzheimer, cea mai frecventă maladie neurodegenerativă cu o incidenţă de 20 la 100000 şi o prevalenţă de 150 la 100000. Manifestările clinice sunt în relaţie cu distrugerea neuronilor dopaminergici în *substantia nigra* din creier. Medicina nucleară dispune de o serie de liganzi specifici, radiomarcaţi, care permit studiul mecanismelor dopaminergice la nivel pre şi postsinaptic. ^{123}I-benzamida, un ligand postsinaptic radiomarcat pentru receptorul D2 al dopaminei a fost studiat în diagnosticul precoce al bolii Parkinson, pozitiv şi diferenţial. Prezenţa receptorilor D2 determină legarea acestui ligand şi, deci, obţinerea de imagini scintigrafice pozitive demonstrată a fi corelată cu răspunsul pozitiv la tratament. Un radiotrasor foarte promiţător pentru studiul transportului dopaminergic este şi ^{123}I-fluoropropilcarboximetoxinortropan (FP-CIT), care ar permite diagnosticul etiologic al bolii Parkinson (idiopatică sau iatrogenă). Imagistica nucleară cu radiotrasori specifici poate, deci, contribui la evaluarea funcţională, neinvazivă, a bolii Parkinson (Costa D.C., Pilowsky L.S., Ell P.J., Nuclear medicine in neurology and psychiatry, *Lancet, Nucl Med Sextet*, 1999, 354, 1107 - 1111).

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

RISCUL CARDIOVASCULAR DUPĂ TRANSPLANTUL DE GREFĂ RENALĂ (II) : CARDIOPATIA ISCHEMICĂ, HIPERCOLESTEROLEMIA, HIPERHOMOCISTEINEMIA ŞI FUMATUL

A. Covic, P. Gusbeth-Tatomir, Maria Covic
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
Centrul de Dializă şi Transplant Renal

THE CARDIOVASCULAR RISK AFTER RENAL TRANSPLANTATION (II) : ISCHAEMIC HEART DISEASE, HYPERCOLESTEROLEMIA, HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND SMOKING (Abstract) : Cardiovascular disease is the main cause of death in end-stage renal failure treated by hemodialysis or peritoneal dialysis. Though reduced in renal transplant recipients compared to the dialysis population, an excess cardiovascular mortality is still present after transplantation. The authors are reviewing the main data on mortality in the renal transplant population, focusing on major risk factors : ischaemic heart disease, hypercolesterolemia, smoking, hyperhomocysteinemia. The presence of these factors and the extent of cardiac and vascular abnormalities in the dialytic patient are closely related to outcomes in the post-transplant period. It is thus mandatory to approach and minimize all these in the dialytic and even predialytic period of chronic renal failure in order to reduce renal transplant mortality in patients with functioning grafts. Finally, an algorythm in managing cardiovascular disease pre- and post-transplantation is proposed. **Key words** : RENAL TRANSPLANTATION, CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, ISCHAEMIC HEART DISEASE, HYPERCOLESTEROLEMIA, HYPERHOMOCYSTEINEMIA, SMOKING

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

Incidenţa cardiopatiei ischemice post-transplant renal (TR) este importantă : factorii de risc independenţi pentru cardiopatie ischemică la aceşti pacienţi sunt redaţi în tabelul I ; prezenţa acestora sugerează necesitatea unei strategii terapeutice agresive.

Un studiu condus de Kasiske et al. (8) pe 675 de pacienţi cu TR a evidenţiat că la 15 ani post-TR, 23 % prezentau boală ischemică coronariană. Factorii de risc independenţi pentru cardiopatie ischemică post-TR identificaţi de către autori au fost : vârsta, diabetul zaharat existent în momentul TR, sexul masculin, frecvenţa episoadelor de rejet acut, nivelul HDL-colesterolului, prezenţa cardiopatiei ischemice pre-TR, prezenţa vasculopatiei ischemice cronice periferice şi a vasculopatiei cerebrale post-TR. Prezenţa rejetului acut de grefă renală în această enumerare nu este surprinzătoare : toţi pacienţii prezentând această complicaţie redutabilă a TR au primit doze mari de corticosteroizi (CS) în puls, astfel că rejetul acut ar putea reprezenta un factor de risc-surogat pentru doza cumulativă de CS.

Aceiaşi prevalenţă ridicată a cardiopatiei ischemice post-TR este confirmată intr-un studiu mai recent (1) : boala coronariană era prezentă la 14% dintre pacienţii nediabetici şi la 24 % dintre pacienţii diabetici la 48 de luni post-TR. Factorii de risc identificaţi în acest studiu au fost vârsta înaintată (riscul coronarian, cum era de aşteptat, creşte cu fiecare decadă de vârstă), sexul masculin, nivelul seric al colesterolului total şi hipertensiunea arterială sistolică. Această prevalenţă importantă a factorilor de risc cardiovasculari şi a cardiopatiei ischemice a determinat pe unii autori să recomande de rutină administrarea aspirinei in prevenţia primară.

TABELUL I
Factori de risc pentru cardiopatia ischemică post-transplant renal (8)

Cardiopatie ischemică pretransplant	Sex masculin
Hipercolesterolemie	Diabet zaharat
Hipertrigliceridemie	Fumat
HDL-colesterol	Anemie
Hipertensiune arterială	Hipercoagulabilitate
Vârstă înaintată	Disfuncţia grefei

HIPERCOLESTEROLEMIA

La un an post-TR, colesterolul total şi fracţiile lipoproteice LDL, HDL, Apo B şi Apo A-I cresc semnificativ faţă de nivelurile pre-TR, în timp ce trigliceridele rămân nemodificate. Aceste anomalii au fost puse în primul rând pe seama medicaţiei imunosupresive ; atât ciclosporina A (CsA), cât şi corticosteroizii au efect hiperlipemiant, dependent de doză. Hiperlipemia determinată de CS este multifactorială : această clasă de imunosupresoare determină rezistenţă periferică la insulină, hiperinsulinism, stimularea sintezei hepatice de VLDL (6) şi reducerea eliberării de ACTH, acesta din urmă având un efect hipolipemiant important, probabil prin stimularea exprimării receptorilor pentru LDL-colesterol (2).

Reducerea rapidă a dozelor de CS, curentă în schemele imunosupresive moderne, diminuă contribuţia CS la hiperlipidemia post-TR.

Efectul hiperlipemiant al CsA este mai puţin cunoscut ; este posibilă interferenţa CsA cu clearance-ul plasmatic al LDL ; CsA are un efect hipomagnezemiant, acesta fiind responsabil de asemenea, printr-un mecanism necunoscut, de hiperlipemia pacientului transplantat (12). Efectul tacrolimus-ului, un inhibitor de calcineurină similar cu CsA, asupra metabolismului lipidic este asemănător cu cel al CsA, însă mai puţin exprimat. Aceasta sugerează beneficiul înlocuirii CsA cu tacrolimus la pacienţii transplantaţi cu hiperlipemie severă, problemă ce rămâne deocamdată controversată (7). În contrast cu majoritatea datelor din literatură, un studiu recent contestă rolul medicaţiei imunosupresive în anomaliile metabolismului lipidic post-TR, indicând contribuţia altor factori la hiperlipemia pacientului transplantat (14).

Colesterolul total prezintă o influenţă independentă asupra supravieţuirii grefei şi, respectiv, a pacientului. Acest risc este mai exprimat la pacienţii tineri cu hipercolesterolemie. Nivelul colesterolului creşte proporţional cu cel al creatininei serice (13). Având în vedere riscul aterogen major asociat hipercolesterolemiei, s-a recomandat utilizarea post-TR a statinelor în doze mici (având în vedere interacţiunea cu CsA, aceasta crescând nivelul seric al inhibitorilor de HMGCoA-reductază). Simvastatinul în doze de 5 mg/zi a determinat o ameliorare semnificativă a profilului lipidic, în absenţa reacţiilor adverse majore (11). Răşinile fixatoare de acizi biliari (colestiramină, colestipol etc.) pot fi utilizate în combinaţie cu statinele la pacienţii cu hiperlipemie severă, rezistentă la statine în monoterapie ; aceste răşini nu trebuie însă administrate în aceiaşi priză cu CsA. Derivaţii de acid fibric (mai

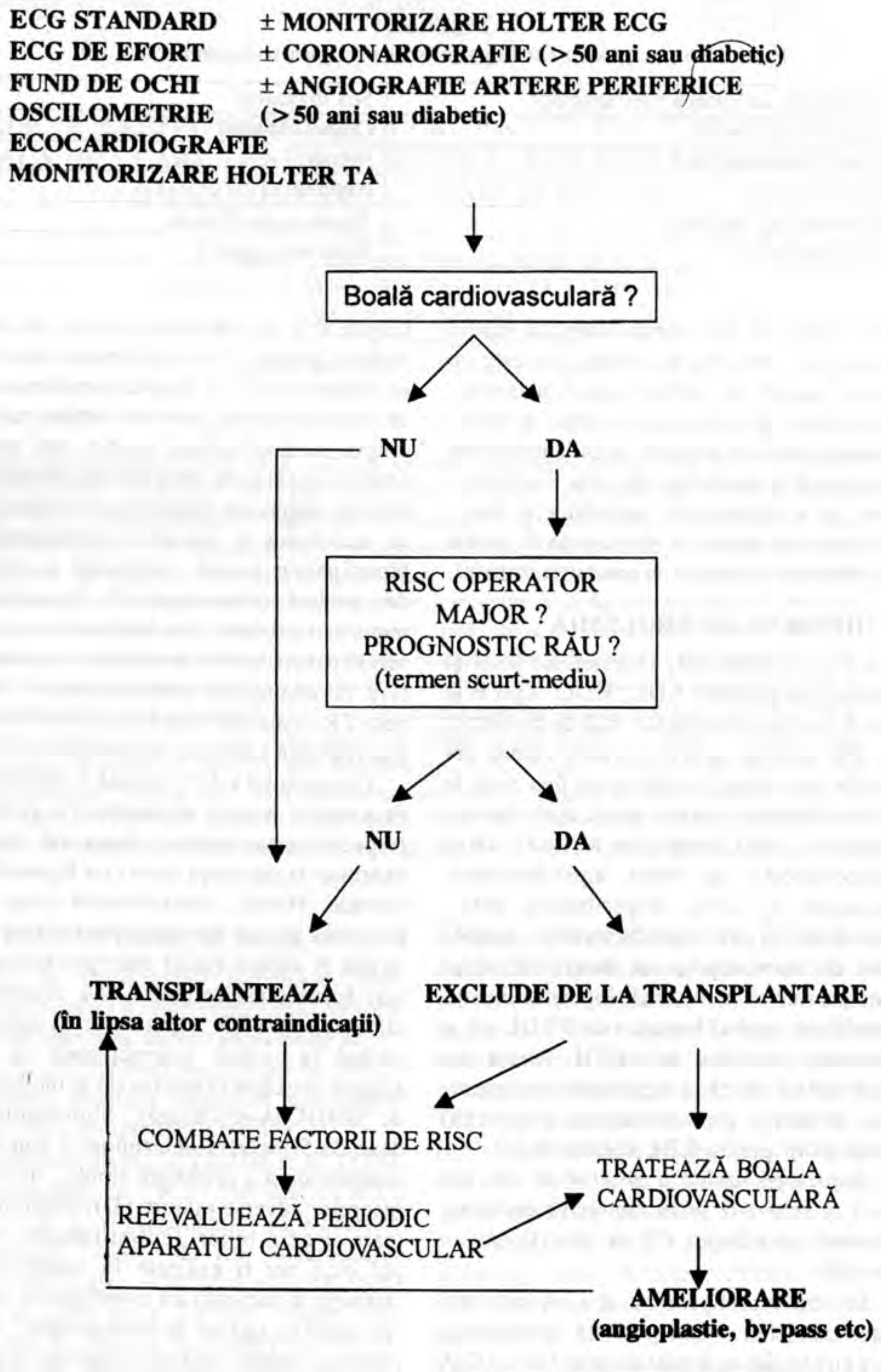

ECG STANDARD
ECG DE EFORT
FUND DE OCHI
OSCILOMETRIE
ECOCARDIOGRAFIE
MONITORIZARE HOLTER TA
± MONITORIZARE HOLTER ECG
± CORONAROGRAFIE (>50 ani sau diabetic)
± ANGIOGRAFIE ARTERE PERIFERICE
(>50 ani sau diabetic)
Boală cardiovasculară ?
NU
DA
RISC OPERATOR MAJOR ?
PROGNOSTIC RĂU ?
(termen scurt-mediu)
NU
DA
TRANSPLANTEAZĂ
(în lipsa altor contraindicaţii)
EXCLUDE DE LA TRANSPLANTARE
COMBATE FACTORII DE RISC
TRATEAZĂ BOALA CARDIOVASCULARĂ
REEVALUEAZĂ PERIODIC APARATUL CARDIOVASCULAR
AMELIORARE
(angioplastie, by-pass etc)

Fig. 1. Algoritm de evaluare cardiovasculară pre- şi posttransplant renal

ales gemfibrozilul) pot fi utilizaţi de asemenea în combinaţie cu statinele, existînd însă un risc relativ important de rabdomioliză (9).

FUMATUL

Fumatul este un factor de risc cardiovascular major în populaţia generală, având însă, conform datelor recente, un impact particular la pacienţii cu TR. Kasiske et al. (10) au evidenţiat că fumătorii a mai mult de 25 pachete - an prezintă o creştere a mortalităţii cu 30%. Abandonarea fumatului cu mai mult de 5 ani pre-TR reduce riscul relativ de deces cu 34%. Riscul relativ de apariţie a evenimentelor cardiovasculare majore la pacienţii transplantaţi fumători a fost de 2,14, iar de apariţie a unei neoplazii de 1,91. Ca urmare, trebuie întreprinse toate eforturile pentru a convinge pacientul dializat sau transplantat să abandoneze fumatul.

HIPERHOMOCISTEINEMIA

Hiperhomocisteinemia reprezintă un factor de risc neconvenţional puternic asociat cu ateroscleroza în populaţia generală şi în cea cu IRCT, fiind un predictor independent al morbimortalităţii cadiovasculare (3). Ducloux şi col. (4) au relevat acelaşi risc şi în cazul TR ; nivelul seric al homocisteinei se corelează direct cu cel al creatininei serice şi invers cu cel al acidului folic. Terapia cu acid folic (5 mg/zi) scade homocisteinemia cu 31% după trei luni (5). Nu există în momentul acesta date prospective privind impactul tratamentului cu acid folic asupra incidenţei evenimentelor cardiovasculare. Recomandările actuale indică asocierea acidului folic (5 mg/zi) cu vitamina B_6 (50 mg/zi) şi vitamina B_{12} (0,4 mg/zi) la pacientul transplantat cu hiperhomocisteinemie.

CONCLUZII

Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară, chiar dacă este mai redusă decât la populaţia dializată, ocupă primul loc la pacienţii transplantaţi renal. O parte semnificativă a pacienţilor cu TR decedează având o grefă renală funcţională. Cauzele acestei mortalităţi excedentare (în raport cu populaţia generală) sunt legate nu numai de particularităţile medicaţiei imunosupresive cronice, dar şi de impactul negativ al factorilor de risc cardiovasculari în etapa dialitică şi chiar în cea predialitică a insuficienţei renale cronice. Identificarea factorilor de risc cardiovascular la pacienţii în program de dializă, diagnosticul precoce şi terapia agresivă a comorbidităţilor cardiovasculare ar putea ameliora supravieţuirea post-TR. Un algoritm de abordare a acestor comorbidităţi pre- şi post-TR este propus în fig. 1.

BIBLIOGRAFIE

1. Aakhus S., Dahl K., Wiederoe T.E., Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients, *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14, 648-654.
2. Berg A.L., Nilsson-Ehle P., ACTH lowers serum lipids in steroid-treated hyperlipemic patients with kidney disease, *Kidney Int*, 1996, 50, 538-543.
3. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G., A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease : probable benefits of increasing folic acid intakes, *JAMA*, 1995, 274, 1049-1057.
4. Ducloux D., Motte G., Challier B. et al., Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients : a prospective study, *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11, 134-137.
5. Fernandez-Miranda C., Gomez P., Diaz-Rubio P. et al., Plasma homocysteine levels in renal transplanted patients on cyclosporine or tacrolimus therapy : effect of treatment with folic acid, *Clin Transplant*, 2000, 14, 110-114.

6. Hilbrands L.B., Dernacker P.N., Hoitsma A.J. et al., The effects of cyclosporine and prednisone on serum lipids and (apo)lipoprotein levels in renal transplant recipients, *J Am Soc Nephrol*, 1995, 5, 2073-2079.
7. Hohage H., Arlt M., Bruckner D. et al., Effects of cyclosporine A and FK 506 on lipid metabolism in kidney transplant recipients, *Clin Transplant*, 1997, 11, 225-229.
8. Kasiske B.L., Guijaro C., Massy Z.A., Wiederkehr M.R., Ma J.Z., Cardiovascular disease after renal transplantation, *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7, 158-165.
9. Kasiske B.L., Long-term posttransplantation management and complications, in *Handbook of renal transplantation*, eds. Danovitch G.M., Ed. Lippincott, Philadelphia, 2000, 182-220.
10. Kasiske B.L., Cardiovascular disease after renal transplantation, *Semin Nephrol*, 2000, 20, 176-187.
11. Lepre F., Rigby R., Hawley C. et al., A double-blind placebo controlled trial of simvastatin for the treatment of dyslipidemia in renal allograft recipients, *Clin Transplant*, 1999, 13, 520-525.
12. Mailloux L.U., Levey A.S., Hypertension in patients with chronic renal disease, *Am J Kidney Dis*, 1998, 32 (suppl 3), S120-S141.
13. Roodnat J.I., Mulder P.G., Zietse R. et al., Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation, *Transplantation*, 2000, 69, 1704-1710.
14. Schena A., DiPaolo S., Morrone L.F. et al., Are lipid-dependent indicators of cardiovascular risk affected by renal transplantation? *Clin Transplant*, 2000, 14, 139-146.

NOUTATE

INTERACŢIUNEA DINTRE SAQUINAVIR ŞI KETOCONAZOL, ERITROMICIN SAU RIFAMPICIN - COMPARAŢIE A EFECTULUI LA VOLUNTARI SĂNĂTOŞI ŞI PACIENŢI CU INFECŢIE HIV

Saquinavir este inhibitor al proteazelor virusului imunodeficienţei umane (HIV), interferând cu maturarea virionilor infecţioşi. Biodisponibilitatea după administrarea p.o. este redusă datorită absorbţiei incomplete şi a efectului primului pasaj. Metabolizarea se realizează în proporţie de 90% la nivel hepatic pe calea citocromului P450 (CyP3A4). Astfel, inductorii şi inhibitorii enzimatici care acţionează la nivelul CyP3A4 pot influenţa considerabil farmacocinetica Saquinavirului. Rifampicina este inductor enzimatic indicat în tratamentul tuberculozei, infecţie care apare frecvent la pacienţii cu infecţie HIV. La aceşti pacienţi, administrarea Rifampicinei determină o reducere de 40-50% a concentraţiei plasmatice la echilibru a Saquinavir comparativ cu cei sănătoşi la care reducerea este de 60-80%. Diferenţa dintre grupuri ar putea fi datorată nivelelor reduse de enzime metabolizatoare la pacienţii cu infecţie HIV. Concentraţia plasmatică de Saquinavir la aceşti pacienţi scade sub nivelul terapeutic, de aceea nu se recomandă asocierea Rifampicinei cu Saquinavir. Ketoconazolul este un puternic inhibitor al CyP3A4, indicat în tratamentul micozelor, complicaţie foarte frecventă în cazul infecţiei cu HIV. Concentraţia plasmatică maximă a Saquinavir la persoane normale creşte cu 170%, iar la cei cu infecţie HIV cu 36% în administrarea concomitentă. Aceste creşteri ale concentraţiei plasmatice de Saquinavir sunt acceptabile dacă se ţine cont de faptul că indicele terapeutic al Saquinavirului este mare şi se ia în consideraţie raportul risc-beneficiu. Administrarea de Eritromicină, inhibitor al CyP3A4 determină creşteri similare cu cele determinate de Ketoconazol. Pe baza acestor studii de farmacocinetică se acceptă administrarea Ketoconazolului sau a Eritromicinei la pacienţi infectaţi cu HIV, aflaţi sub tratament cu Saquinavir. (Grub S., Piryson H., The interaction of Saquinavir with Ketoconazole, Erythromycin and Rifampicine: comparison of the effect in healthy voluntairs and in HIV-infected patients, *Eur J Clin Pharmachol*, 2001, 57, 115-121).

Cristina-Mihaela Ghiciuc

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

PROFILAXIA CANCERELOR COLO-RECTALE CU ANTIINFLAMATORII NONSTEROIDIENE : O NOUĂ REALITATE ?

Cristina Cijevschi[1], Anca Rezmireş[1], E. Minţescu[2], C. Stanciu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie
2 Spitalul Judeţean Arad

THE PROPHYLAXY OF COLORECTAL CANCER WITH NON STEROIDAL ANTI-INFLAMATORY DRUGS - A NEW REALITY? (Abstract): The use COX-2 inhibitors induces regression of adenoma polyps and disrupts the sequence adenoma colorectal carcinoma. So that, this can be used in chemoprevention of colorectal cancer and also in cancer localised in other segments of the digestive tract. So far there is no agreement regarding the beginning of the treatment, the minimal efficient dose, the span of time required for chemoprevention. As the current studies in this field are quite encouraging we believe that in the next future COX-2 inhibitors could be used not only in chemoprevention but also in tumoral regression, and as a codrug in chimiotherapy of colorectal cancer. **Key words**: COLORECTAL CANCER, NSAID, COX-2 INHIBITORS

La început de mileniu trei, cancerele de colon şi rect sunt neoplazii cu incidenţa în permanentă creştere. În 1995, cancerele digestive reprezentau 25% din neoplazii la bărbaţi şi 23% la femei. Din numărul total de neoplazii, cancerul colorectal se situează pe primul loc împreună cu cancerul de sân, urmate de cancerul de prostată şi de plămân. În Franţa, din cele 33400 de cazuri noi de cancer colo-rectal înregistrate în medie anual, cancerele de colon reprezintă două treimi, iar cancerele rectale şi de joncţiune recto-sigmoidiană 20-30% (8). Acesta este motivul pentru care cercetările actuale pun pe prim plan măsurile de prevenire a cancerelor colo-rectale. Studii experimentale şi clinice au descoperit proprietăţi noi ale AINS care pot fi utilizate, pentru cazuri selecţionate, în chemoprevenţia cancerelor cu această localizare.

Antiinflamatoriile nonsteroidiene (AINS) prin efectele analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii sunt în prezent substanţele farmacologice cele mai frecvent folosite pe glob. Hippocrate, în urmă cu mai mult de 2000 de ani a folosit scoarţa de salcie albă (*Salex alba vulgaris*), în tratamentul febrei, iar câteva sute de ani mai târziu, Celsius, a folosit extract de frunze de salcie ca analgetic. În 1860 a fost sintetizat ingredientul activ al acestor constituenţi vegetali, acidul salicilic, aspirina intrând în producţia de masă din 1899 (5).

În 1938 s-au publicat studii referitoare la efectele secundare la nivelul tractului gastro-intestinal ale aspirinei şi anume ulceraţiile gastrice şi duodenale asociate sau nu cu hemoragii digestive superioare. Dorinţa de a descoperi noi AINS fără efecte secundare a deschis o poartă largă cercetării ştiinţifice. Astfel a fost recunoscut rolul AINS în profilaxia bolilor cardiovasculare prin efectul lor antiagregant plachetar. Cele mai recente descoperiri, bazate pe date epidemiologice, studii pe animale şi studii clinice recomandă

AINS ca fiind substanţe cu proprietăţi antineoplazice, cu efect îndeosebi la nivelul tractului digestiv (5,10).

Această punere la punct în ceea ce priveşte chemoprevenţia cancerelor colorectale cu inhibitori COX-2 selectivi se doreşte a fi o pledoarie pentru cunoaşterea şi aplicarea acestora în cazurile selectate şi în ţara noastră.

Folosirea inhibitorilor de COX-2 , diminuă formarea adenoamelor la nivelul colonului şi secvenţa adenomului-carcinom colorectal putând fi folosite în chemoprevenţia neoplaziilor colorectale precum şi în alte localizări neoplazice de la nivelul tractului digestiv. Nu s-a ajuns până în prezent la un consens cu privire la doza minimă eficientă, momentul iniţierii tratamentului şi durata lui. Studiile din literatura de specialitate sunt însă promiţătoare şi avem convingerea că în viitorul apropiat COX-2 vor putea fi folosiţi în chemoprevenţia cancerelor tubului digestiv şi chiar în regresia tumorală precum şi ca adjuvante în chimioterapia cancerului colorectal.

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL AINS

În 1971 a fost descoperit mecanismul de acţiune al AINS care constă în inhibarea protein-enzimei ciclooxigenaza (COX), cu rol în sintetiza prostaglandinelor (PG) din acid arahidonic. Reamintim rolul PG ca mediatori importanţi ai durerii şi inflamaţiei la nivelul ţesuturile afectate (5).

La nivelul mucoasei gastrice, PG (în special E2 şi I2) au un rol protectiv împotriva acţiunii agresive acide. La nivel renal aceleaşi PG scad tonusul capilarelor aferente glomerulare, iar în trombocit PG TXB2 iniţiază agregarea plachetară (5).

Indiferent de modul de administrare (intravenos, per os, intrarectal sau topic extern), AINS au ca efect scăderea nivelului PG, care pe plan clinic se manifestă prin reducerea simptomelor de tip inflamator, dar şi prin scăderea protecţiei gastrice, a agregării plachetare şi a filtrării glomerulare (5).

În urmă cu 10 ani a fost făcută a doua mare descoperire legată de mecanismul de acţiune al AINS : s-au evidenţiat cele două izoforme ale COX, denumite ciclooxigenaza 1 (COX-1) şi ciclooxigenaza 2 (COX-2), cu structură proteică uşor diferită dar expresie şi inducţie net diferite. COX-1 este exprimată constitutiv în majoritatea ţesuturilor umane şi catalizează sinteza PG cu funcţii fiziologice implicate în protecţia mucoasei gastrice şi în agregarea plachetară. COX-2 este indusă de stimuli proinflamatori (lipopolizaharide, factori de creştere serici, tirozinkinaza, citokine, factori de necroză tumorală) la nivelul sinoviocitelor, condrocitelor, macrofagelor, polimorfonuclearelor, celulelor endoteliale şi musculare netede vasculare, exudatelor inflamatorii. Modul de inducere şi localizarea COX-2 sugerează rolul acestei enzime în sinteza prostanoizilor care mediază procese patologice ca inflamaţia, durerea şi febra (2,3,4,5,11).

AINS utilizate în mod curent inhibă ambele izoforme ale COX şi sunt denumite AINS neselective. AINS care inhibă în mod selectiv COX-2, recent descoperit, numite şi AINS selective sunt de tip coxib (rofecoxib, celecoxib) şi noncoxib (meloxicam, etodalac şi nimesulin) şi sunt intrate deja în uz clinic.

EFECTELE SECUNDARE ALE AINS LA NIVELUL TUBULUI DIGESTIV

Utilizarea pe scară largă a AINS generează cea mai frecventă patologie iatrogenă care afectează tractul digestiv. Conform rezultatelor studiilor şi metaanalizelor efectuate până în prezent ulcerul peptic hemoragic este de 3 ori mai frecvent la pacienţii care folosesc cronic AINS comparativ cu cei care nu consumă medicamente de acest tip (5).

Cel mai afectat segment al tubului digestiv la consumatorii de AINS este stomacul. În stomac leziunile variază de la eroziuni superficiale ale mucoasei până la ulcere perforate. Caracteristică gastropatiei asociată consumului de AINS este lipsa epigastralgiilor datorată probabil acţiunii analgezice a AINS, dar şi prezenţa frecventă, a dispepsiei fără obiectivarea macroscopică a unei leziuni (5). Pot apare în utilizarea AINS pe termen lung gastrita de tip C antrală, caracterizată anatomo-patologic prin hiperplazie endotelială şi musculară, fără semne de inflamaţie acută şi fără simptome clinice evidente. Alte localizări digestive ale leziunilor secundare consumului de AINS sunt, în ordinea descrescătoare a incidenţei : duoden (duodenită, ulcer), esofag (esofagită, stricturi esofagiene), intestin subţire (inflamaţie acută, ulceraţie cronică cu pierdere cronică de sânge, chiar perforaţie – caracteristică AINS care intră în circulaţia entero-hepatică şi sunt reexcretate prin bilă), intestin gros (inflamaţia mucoasei, ulcere, perforaţii diverticulare – în special în cazul consumului de paracetamol) (5). Ulceraţiile intestinului subţire şi colonului determină nu foarte frecvent complicaţii grave ; uzual se manifestă ca o anemie prin deficit de fier, fără alte cauze evidente (5).

Consumul de AINS determină efecte secundare la nivelul tractului digestiv prin mecanisme complexe, insuficient studiate până în prezent :

- reducerea numărului de neutrofile din mucoasa gastrică, in cazul absenţei infecţiei cu Helicobacter pilory (9)
- scăderea presiunii sfincterului esofagian cu reflux gastroesofagian şi alte tipuri de dispepsie (5)
- creşterea riscului de sângerare în ulcerele gastrice şi duodenale prin scăderea hemostazei (4)
- scăderea forţei de rezistenţă la întindere a ţesuturilor cu creşterea riscului de perforaţie (6).

AINS ÎN CHEMOPREVENŢIA CANCERELOR COLO-RECTALE

Date epidemiologice, observaţii şi studii clinice de dată recentă efectuate pe loturi de pacienţi care consumă cronic AINS pentru tratamentul unor afecţiuni reumatologice (în special osteoartrite) confirmă că acestea protejează împotriva dezvoltării adenoamelor şi a cancerului de colon şi de rect la ambele sexe (10).

Mecanismele de protecţie a AINS în cancerul de colon sunt încă necunoscute şi speculative. Detectarea de timpuriu a leziunilor ca rezultat a sângerărilor induse de AINS nu explică incidenţa mai mică a cancerelor colorectale la consumatorii de AINS (9).

Au fost propuse câteva mecanisme potenţiale prin care AINS pot preveni dezvoltarea adenoamelor şi cancerelor colorectale :

- Inhibiţia sintezei de prostaglandine. S-a constatat că tumorile umane produc cantităţi mai de prostaglandine, în special PG E2 care stimulează proliferarea celulară şi creşterea tumorală (10). Creşterea titrului PG E2 ar putea să fie legată de supraexpresia COX-2, care a fost raportată până la 90% din adenocarcinoame şi 40% din adenoame la om. COX - 2 este o enzimă inductibilă prin factori de creştere, promotori tumorali, citokine ; inhibarea ei de către AINS, în special cele selective va avea ca efect reducerea titrului PG E2 la nivelul leziunii şi accentuarea apoptozei (1,9)
- Inhibiţia creşterii celulare şi încorporării timidinei în ADN celular (9,10)
- AINS interferă cu procesele de la nivelul membranelor celulare ca transducţia semnalului proteinei G, fluxul calciului transmembranar şi legătură celulă - celulă (1,9,10)
- Inhibiţia unor enzime : fosfodiesteraza, proteinkinaza dependentă de AINS în profilaxia şi tratamentul cancerelor colorectale AMPc, unele enzime folat-dependente (1,9).
- Efectul asupra răspunsului imun în cancer : inducţia interferonului, alterarea funcţiei limfocitelor T, alterarea migrării leucocitare, inhibarea activării unui factor de transcripţie (NF-kB) implicat în

exprimarea genelor proinflamatorii şi în inhibarea apoptozei de către citokine (1, 9,10)

- Modificări ale angiogenezei (1).

Există trei utilizări clinice potenţiale ale AINS în cancerele colo-rectale : profilaxia cancerelor (chemoprevenţia), regresia tumorilor şi adjuvante în chimeoterapia cancerelor colo-rectale. Prima a fost dovedită cu probe clinice, a doua are o indicaţie redusă din cauza alternativelor terapeutice mult mai eficiente existente (polipectomie, colectomie etc). A treia este în stadiu de cercetare (10).

Rezultatele sugerează că aspirina şi AINS determină distrugerea precoce a secvenţei adenom-carcinom (9). Adenoamele colo-rectale sunt precursori ai majorităţii cancerelor cu această localizare. Prevenirea şi tratarea (îndepărtarea) adenoamelor diminuă incidenţa apariţiei cancerelor colorectale. Nu toate adenoamele evoluează spre cancer, deci factorii de risc pentru adenoame nu sunt aceeaşi ca cei pentru cancer. Este interesant de cercetat daca AINS protejează colonul împotriva adenoamelor în acelaşi mod cum protejează împotriva cancerului (9).

Pentru ca AINS să poată fi recomandate în prevenirea cancerelor colorectale trebuie să îndeplinească următoarele proprietăţi : să fie eficiente, să aibă un timp de înjumătăţire suficient de mare pentru a-şi produce efectul, să aibă efecte secundare acceptabile şi nu în ultimul rând preţul de cost să fie mic (10).

Nu se cunoaşte momentul optim de iniţiere a chemoprevenţiei şi durata ei. Limitarea majoră o constituie efectele adverse ale AINS, alături de interacţiunile potenţiale dintre acestea şi alte medicamente (13). Rezultatele studiilor (Physicians Healther Study) (13) au demonstrat existenţa unei corelaţii inverse între cantitatea de aspirină sau AINS şi riscul de cancer colorectal (13). Există un prag sub care AINS nu au nici o protecţie. Pentru aspirină acest prag este de 250 mg/zi, dar nu se cunoaşte pragul pentru alte AINS. S-a demonstrat că durata administrării AINS trebuie să fie prelungită (10-20 ani) pentru apariţia efectului chemopreventiv (13), ceea ce a determinat iniţierea de noi cercetări în scopul obţinerii unor produşi alternativi fără efectele secundare ale aspirinei, şi anume inhibitorii COX-2 selectivi (1,5). S-au efectuat numeroase studii care au urmărit tolerabilitatea gastro-intestinala si efectele antiinflamatorii ale rofecoxibului comparativ cu diverse AINS si s-a constatat beneficiul net al tratamentului cu acest inhibitor COX-2 selectiv (2,3,4,6,11). De asemenea, s-a constatat reducerea incidenţei simptomelor gastro-intestinale, anemiei şi a modificărilor testelor funcţionale hepatice precum şi a reactiilor adverse renale la administrarea celecoxib comparativ cu AINS clasice. Utilizarea limitată a coxibilor (rofecoxib si celecoxib) este determinata de reacţii adverse ca încetinirea vindecării ulcerelor, inducerea sau recăderea recto-colitei ulcerohemoragice, efectul protrombotic. Alte AINS selective non-coxib, meloxicam, etodalac şi nimesulin nou descoperiţi au selectivitate COX-2 similară cu a celecoxibului dar mai mică comparativ cu rofecoxibul (5).

Meloxicamul inhibă enzima COX-2 printr-un mecanism diferit de cel al coxibilor. La doze mari îşi pierde selectivitatea pentru COX-2. Studiile au arătat reducerea semnificativă a reacţiilor adverse gastro-intestinale la pacienţii la care s-a administrat meloxicam comparativ cu cei ce au urmat tratament cu piroxicam, diclofenac sau naproxen (5).

Etolodalacul s-a dovedit că generează ulcere peptice cu o incidenţă mult mai mică decât naproxen, piroxicam sau ibuprofen (5).

Nimesulida are selectivitate COX-2 moderată, comparabilă cu cea a celecoxib, meloxicam sau diclofenac, fără să existe studii despre complicaţiile sale gastro-intestinale (5).

Oxidul nitric mediază multe din mecanismele de apărare ale mucoasei gastrice şi deci reduce toxicitatea AINS. De aceea s-au sintetizat formule de AINS cuplate cu oxid nitric, cu potenţial antiinflamator superior faţă de inhibitorii COX-2 selectivi şi cu reacţii adverse reduse faţă de AINS convenţionale, dar până în prezent nu au apărut pe piaţă (5).

S-a încercat producerea şi altor molecule AINS modificate chimic în scopul scăderii toxicităţii, cum ar fi : AINS zwitterionice (AINS convenţionale cuplat cu un fosfolipid) şi un D-enantiomer purificat al AINS neselective, inaccesibile în practica clinică din cauza costurilor ridicate (5).

În 2001 s-au publicat studii legate de acţiunea COX-2 în secvenţa metaplazie-adenom-carcinom în esofagul Barrett. Aceste studii au demonstrat diminuarea apariţiei cancerului la pacienţii cu esofag Barrett aflaţi în tratament cu inhibitori COX-2 (7).

Experienţa clinică relativ limitată şi reacţiile secundare deloc neglijabile chiar la cele mai selective forme de AINS ne fac în momentul de faţă să adoptăm o poziţie rezervată în prescrierea inhibitorilor COX-2 pentru prevenirea cancerelor colorectale şi în general a neoplaziilor tubului digestiv. Literatura de specialitate le recomandă în prezent numai la pacienţii cu risc de dezvoltare de neoplazii colorectale. Decizia trebuie să fie individualizată, să ia în consideraţie beneficiile care se pot obţine în prevenirea adenoamelor şi în ruperea secvenţei adenom-carcinom.

În concluzie, pentru a afirma că administrarea COX-2 în chemoprevenţia cancerelor colorectale este un nou început profilactic, care în viitor poate fi extins şi în alte neoplazii ale tractului gastrointestinal. Sunt necesare studii suplimentare care să stabilească momentul iniţierii, durata şi doza administrată pentru ca această profilaxie să aducă un real beneficiu care să poată fi cuantificat prin diminuarea statistic semnificativă a cancerelor colorectale (7).

BIBLIOGRAFIE

1. Benamouzig R., Chaussade S., Little J., Munoz N., Rautureau J., Couturier D., Aspirine, anti-inflammatoires non stéroidiens et carcinogenèse colique. Mise au point, *Gastroenterol Clin Biol*, 1997, 21, 188-196.
2. Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., Davis B., Day R., Ferraz M.B., Hawkey C.J., Hochberg M.C., Kvien T.K., Schnitzer T.J., Comparison of upper gastrointestinal toxicity of Rofecoxib and Naproxen in patients with rheumatoid arthritis, *N Eng J Med*, 2000, 23, 1520-1527.
3. Cannon G.W., Caldwell J.R., Holt P., McLean B., Seidenberg B., Bolognese J., Ehrich E., Mukhopadhyay S., Daniels B., Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of Diclofenac sodium, *Arthritis & Rheumatism*, 2000, 43, 5, 978-987.
4. Greenberg H.G., Gottesdiener K., Huntington M., Wong P., Larson P., Wildonger L., Gillen L., Dorval E., Waldman S.A., A new cyclooxygenase-2 inhibitor, Rofecoxib (VIOXX), did not alter the antiplatelet effects of low-dose Aspirin in healthy volunteers, *J Clin Pharmacol*, 2000, 40, 1509-1515.
5. Hawkey C.J., *Clinician's manual on NSAIDs and gastrointestinal complications*, 2001, Life Science Communications Ltd.
6. Hawkey C.J., Jackson I., Harper S.E., Simon T.J., Mortensen E., Lines C.R., Review article : the gastrointestinal safety profile of rofecoxib, a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in humans, *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15, 1-9.
7. Morris C.D. et al., Cyclooxigenaza 2 - expression in Barrett's metaplasia-displasia adenocarcinoma sequence, *Am J Gastroenterol*, 2001, 96, 990-996.
8. Rougier P., Ducreux M., Seitz J.-F., *Place de la chimiotherapie dans la strategie thérapeutique des cancers digestifs*, Ed. John Libbey Eurotext, 2001, Paris.

9. Sandler R.S., Galanko J.C., Murray S.C., Helm J.F., Woosley J.T., Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory agents and risk for colorectal adenomas, *Gastroenterol*, 1998, 114, 441-447.
10. Shiff S.J., Rigas B., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer: evolving concepts of their chemopreventive actions, *Gastroenterol*, 1997, 113, 1992-1998.
11. Watson D.J., Harper S.E., Zhao P., Quan H., Bolognese J.A., Simon T.J,, Gastrointestinal tolerability of the selective Cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitor Rofecoxib compared with non-selective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthrithis.
12. *** Conference de consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colon. Texte court, *Gastroenterol Clin Biol*, 1998, 22, 219-226.
13. *** Le dossier. Cancer colo-rectal. La prise regulière d'aspirine diminue le risque de cancer colo-réctal, *JAMA*, 1994, 9, 298, 10-13.

NOUTĂŢI

FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN GLOMERULOSCLEROZA FOCALĂ ŞI SEGMENTARĂ LA COPIL

Un grup de autori brazilieni a urmărit un lot de 39 pacienţi de vârstă pediatrică diagnosticaţi cu sindrom nefrotic şi glomeruloscleroză segmentară şi focală (FSGS) pentru a stabili factorii de predicţie ai evoluţiei şi ai prognosticului. Perioada de urmărire a fost, în medie, de 84,6 luni. Treizeci şi şase dintre pacienţi au fost trataţi cu prednison, atât simplu cât şi în asociere cu ciclofosfamidă. Evoluţia clinică a fost cu remisiune prelungită la 4 pacienţi, recăderi frecvente la 13 pacienţi, proteinurie non-nefrotică la 5 şi sindrom nefrotic persistent la 17 copii. Doi dintre copii au prezentat insuficienţă renală stabilă, 8 au avut insuficienţă renală progresivă, 5 dintre aceştia evoluând către stadiul terminal de insuficienţă renală (ESRF). Rezistenţa la prednison a fost înregistrată la 76,6% dintre pacienţi. Folosirea ciclofosfamidei în asociere cu prednisonul a adus un beneficiu la 42,8% dintre pacienţi; 22,2% dintre pacienţii cu sindrom nefrotic steroid-rezistent au prezentat remisiune a sindromului nefrotic. Analiza Kaplan–Meier a relevat o rată de supravieţuire de 92% după 5 ani, 86% după 10 ani, şi 76% după 5 ani. Prin folosirea analizelor uni- şi multivariate s-a relevant faptul că sindromul nefrotic persistent a fost asociat cu progresia spre ESRF şi remisiunea proteinuriei cu menţinerea funcţiei renale. Prognosticul sindromului nefrotic din FSGS este semnificativ îmbunătăţit de remisiunea proteinuriei, ceea ce este posibil dacă medicaţia imunosupresoare este utilizată în asociere cu prednisonul la pacienţii cu rezistenţă la steroizi (Martinelli R., Okumura A.S., Pereira L.J., Rocha H., Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: prognostic factors, *Pediatr Nephrol*, 2001, 16, 658-661).

Mihaela Munteanu

TNF- α ŞI ATEROSCLEROZA CAROTIDIANĂ

Factorul de necroză tumorală (TNF-α) este o citokină proinflamatorie care este implicată în unele tulburări de metabolism şi poate juca un rol important în dezvoltarea aterosclerozei, cauză principală a bolii cardiovasculare. Într-un articol recent s-a cercetat relaţia dintre nivelele TNF-α plasmatice, valorile plasmatice ale moleculelor de adeziune celulară solubile şi grosimea intimă-medie carotidiană (prin ultrasonografie, considerat un factor surogat de ateroscleroză precoce). Au fost examinaţi 96 bărbaţi sănătoşi de 50 de ani. Concentraţia TNF-a plasmatică a fost corelată cu valorile TA sistolice şi diastolice, cu concentraţia VLDL, LDL, TG şi rezistenţa la insulină. Concentraţia TNF-α a fost asociată şi cu grosimea intimă - medie carotidiană (la nivelul carotidei comune) în analiză univariată. Articolul arată relaţia dintre concentraţia plasmatică a TNF-α şi modificările aterosclerotice precoce (Skoog T., Dichtl W., Boquist S., Skoglund-Andersson C., Karpe F. et al., Plasma tumour necrosis factor-a and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men, *Eur Heart J*, 2002, 23, 376-383).

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

CONSIDERAŢII ASUPRA SEGMENTAŢIEI ANATOMO-CHIRURGICALE A PANCREASULUI

D. Păduraru[1], L. Şorodoc[2], O. Unc[3], D. Negru[4], Luminiţa Păduraru[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Anatomie
2 Clinica de Urgenţe Medicale
4 Disciplina de Radiologie şi Imagistică Medicală
5 Disciplina de Neonatologie
Facultatea de Medicină Constanţa
3 Disciplina de Chirurgie

ANATOMICAL AND SURGICAL CONSIDERATIONS CONCERNING THE PANCREATIC SEGMENTATION (Abstract): Pancreatic vascularization, especially the right segment (the head of the pancreas) has great surgical importance, due to its anatomical variety. From this practical point of view, establishing the type of the patient's pancreatic vascular pattern is highly recommended not just diagnosis purposes, but especially for its indispensable role in surgical decision. Selecting the appropriate technique, based on the imagistic evidences must consider the anatomical studies, which propose a systematic vision of the cephalic area vascularization, detecting two major types of arterial distribution. The first type is especially anastomotic; meanwhile the second one is terminal, these two varieties leading to a different surgical technique, best adapted for avoiding hemorrhages or ischemic necroses. Between the classic two segments of the pancreas (cephalic and caudal parts) there is a less vascularized area, which includes just an intersegmentary artery and the pancreatic duct, surgically sectioned during the separation operation of the two pancreatic segments. Vascular variety of the pancreas may be related to both embryological development of the pancreatic tissue, and that of the abdominal aortic branches. **Key words**: PANCREAS, SEGMENTATION, DOUDENO-PANCREATIC ARTERIAL ARCADES, VASCULAR TYPES.

Tratatele de anatomie şi de chirurgie descriu constanţa vascularizaţiei pancreasului, ceea ce ne-ar permite să afirmăm că parenchimul pancreatic poate fi rezecat printr-o tehnică chirurgicală bine pusă la punct, ce implică controlul vaselor principale. Totuşi, rezultatele intervenţiilor chirurgicale la nivel pancreatic sunt în contradicţie cu această deducţie, hemoragia reprezentând una din complicaţiile cele mai frecvente. Vascularizaţia pancreasului, în special a capului acestuia, este una din cele mai variate (2,3, 4,5,9,15) şi mai greu de stăpânit din punct de vedere chirurgical. Morbiditatea şi mortalitatea legate de duodenopancreatectomiile cefalice (DPC) rămân ridicate, situându-se între 34-65%, respectiv 8-12% (15), deşi, în lipsa invaziei ganglionare, DPC este preferabilă pancreatectomiei totale, care nu aduce nici o ameliorare semnificativă a supravieţuirii (1).

În transplantul pancreatic segmentar, considerat ca tratament chirurgical posibil al pacienţilor cu forme avansate de diabet insulino-dependent, complicaţiile tehnicilor ce utilizează mai ales corpul şi coada pancreasului se situează între 16 şi 35%, iar tromboza vasculară rămâne problema tehnică majoră, ce apare în 13% din grefele segmentare (6). În aceste condiţii se impune realizarea unei corelaţii între variaţiile vascularizaţiei pancreatice şi diferitele tehnici chirurgicale, cu precizarea aspectelor responsabile de dificultăţile în hemostază sau de necrozele ischemice ale parenchimului restant şi/sau a celui transplantat. Variaţiile vascularizaţiei arteriale intrapancreatice nu trebuie să ne determine să renunţăm la o segmentectomie sau o exereză reglată a parenchimului pancreatic, cu un control vascular minuţios, o asemenea tehnică permiţând păstrarea vascularizaţiei segmentului restant, cât şi a celui destinat transplantării.

În sens anatomic şi chirurgical, un segment este definit ca o parte dintr-un organ care poate fi bine delimitată sau separată de restul parenchimului. Segmentarea pancreasului se impune din multiple considerente: embriologice, anatomice, fiziopatologice şi chirurgicale (7). Putem discuta la nivelul pancreasului de două segmente anatomo-chirurgicale, situaţie ce evocă segmentarea care există la nivelul ficatului, pulmonilor, rinichilor, splinei şi chiar a cordului; cunoaşterea acestei segmentaţii, identificată atât anatomic cât şi radiologic, permite chirurgilor să aibă baze mai bune pentru a efectua rezecţiile segmentare şi pentru a diminua riscurile hemoragice.

În ceea ce priveşte vascularizaţia arterială a pancreasului, aceasta depinde de două mari artere: pe de o parte trunchiul celiac (Tc), care furnizează artera splenică (As) şi cele două artere cefalice superioare (via artera gastro-duodenală-Agd), iar pe de altă parte artera mezenterică superioară (Ams), din care se detaşează în principal arterele cefalice inferioare, dar şi ramuri destinate segmentului corporeo-caudal (8). Arterele complexului duodeno-pancreatic se anastomozează în două arcade, una postero-superioară (cu atât mai îndepărtată de duoden cu cât parenchimul pancreatic este mai dezvoltat îndărătul canalului coledoc şi a ampulei lui Vater), iar cealaltă antero-inferioară, situată în cea mai mare parte a sa tot posterior de capul pancreasului, de obicei având un calibru mai mare. Este cel puţin surprinzător faptul că, în pofida poziţiei arterei pancreatico-duodenale inferioare (Apdi), ramură a Ams, într-o arie critică pentru rezecţia capului pancreatic, rădăcinilor inferioare ale arcadelor arteriale pancreatico-duodenale le-a fost acordată mai puţină atenţie decât arterelor pancreatico-duodenale superioare (4). Este posibil ca Apdi să aibă origine comună cu prima arteră jejunală, situaţie care, mai ales când acest trunchi pancreatico-duodeno-jejunal (Tpdj) are origine mult spre dreapta, să ducă la confuzii între Tpdj şi Apdi şi, gândind că ligaturăm doar Apdi, să facem şi ligatura primei artere jejunale. O angiografie preoperatorie executată cu atenţie ne permite evitarea ligaturii accidentale a primei artere jejunale, deşi pe angiografiile standard este uneori dificil să determinăm originea exactă a primelor două artere jejunale datorită frecventei încălecări a vaselor în această regiune. Trebuie luat în considerare şi un alt risc, când Apdi are origine mai înaltă (în segmentul retropancreatic al Ams) decât de obicei, caz în care descoperirea arterei poate fi foarte dificilă.

Trebuie remarcat de asemenea arcul vascular pe care îl formează artera pancreatico-duodenală postero-superioară (Apdps), ramură a Agd, în jurul ductului coledoc, precum şi faptul că artera retroduodenală şi Apdps sunt artere diferite, dar care pot conduce la confuzii, astfel încât să se considere artera retroduodenală ca fiind Apdps, în special când prima este mai voluminoasă, iar a doua are originea din alte surse decât Agd (3).

O arteră foarte interesantă este artera pancreatică dorsală (Apd), frecvent desprinsă din As, care din punct de vedere embriologic reprezintă persistenţa parţială la adult a anastomozei lui Tandler întinsă, la embrion, între arterele splanhnice ventrale

(persistenţa completă ducând la formarea unui trunchi celio-mezenteric). Prin originea sa, Apd reprezintă la nivelul feţei posterioare a istmului pancreatic un carefur vascular, care uneşte cele trei surse vasculare ale pancreasului.

Spre deosebire de segmentul drept, corpul şi coada pancreasului sunt vascularizate în principal de As, arteră supusă uneori unor variaţii de traiect (10).

Noi studii sunt necesare pentru a facilita executarea pe de o parte a cateterismelor arteriale, iar pe de altă parte a tehnicilor radiologice mai recente, cum ar fi puncţiile pancreatice cu ac fin, echoendoscopia capului pancreatic sau opacifierile colangio-pancreatice. De asemenea aceste studii permit punerea la punct a tehnicilor chirurgicale duodeno-pancreatice sau pancreatice limitate, în cazul tumorilor reduse. Tendinţa actuală în ceea ce priveşte micile leziuni pancreatice benigne incită chirurgii la realizarea unor exereze limitate. În aceste cazuri, alegerea conduitei operatorii trebuie să ţină seama de prezenţa sau absenţa anastomozelor funcţionale, deci de tipul vascular prezent. S-a încercat determinarea tipurilor vasculare pentru a uşura executarea cateterismelor şi localizarea unei tumori secretante într-un teritoriu bine localizat (8, 12).

O linie paralelă cu axul pancreasului (sau paralelă cu vena splenică) şi care trece prin papilă sau prin arcada perforantă subcoledociană (antero-posterioară dreaptă) separă capul pancreasului într-o regiune superioară şi alta inferioară, fiecare din acestea având cel mai adesea vase proprii. Dacă această linie intersectează un vas cu un diametru mai mare de 2 mm, atunci se poate vorbi de axul vascular principal. Urmările imediate ale unui gest chirurgical depind de posibilităţile de supleiere funcţională imediate. Este imposibil de elaborat o segmentaţie foarte precisă deoarece anastomozele complică această schemă. Această segmentaţie ne incită să discutăm de tipul vascular: dacă acesta corespunde unei reţele multianastomozate (acesta fiind cazul cel mai frecvent), este ilogic să extindem segmentarea, iar dacă tipul corespunde unei vascularizaţii terminale se pot delimita teritoriile vasculare mai precis. Urmând aceste concluzii se constată că doar vascularizaţia cefalică este sistematizabilă. Se descriu astfel două mari tipuri arteriale: tipul A, mai frecvent, multianastomozat, cu arcade pancreatico-duodenale şi arcade perforante (antero-posterioare) şi tipul B, care corespunde unei vascularizaţii terminale, în care o cartografie făcută cu secretină va fi mai precisă decât în tipul A, dar în care chirurgul nu poate conta pe nici o supleiere vasculară.

În practică, explorarea radiologică trebuie obligatoriu să repereze arcada perforantă dreaptă, în cadrul căreia artera cea mai voluminoasă şi importantă este artera pancreatico-duodenală postero-inferioară (Apdpi), ram din Ams. În ceea ce priveşte raporturile arterio-venoase, s-a constatat că venele nu sunt satelite ale arterelor. Astfel, tipul arterial A, multianastomozat, este rar asociat tipului venos A (care prezintă arcadă perforantă) şi invers, situaţie care reduce posibilităţile de exereză limitată. Doar într-un procent redus de cazuri se asociază acelaşi tip A, arterial şi venos, situaţie care permite un gest chirurgical limitat.

Ca regulă generală, vascularizaţia pancreasului cefalic este cea mai importantă, cea a segmentului corporeo-caudal este redusă şi cea a colului este minimă, la nivelul acestuia existând o zonă paucivasculară. În această regiune, înaintea Ams se descrie o zonă care se întinde şi la stânga arterei pe o distanţă de 2 cm, zonă la nivelul căreia apare o graniţă netă între teritoriul vascularizat pe de o parte de ramuri ale Agd şi ale Ams (cap şi col), iar pe de altă parte de As (corpul şi coada pancreasului) (fig.1).

Spre deosebire de alte segmentări viscerale, cele două teritorii principale sunt unite în general printr-o singură arteră cu un dia-

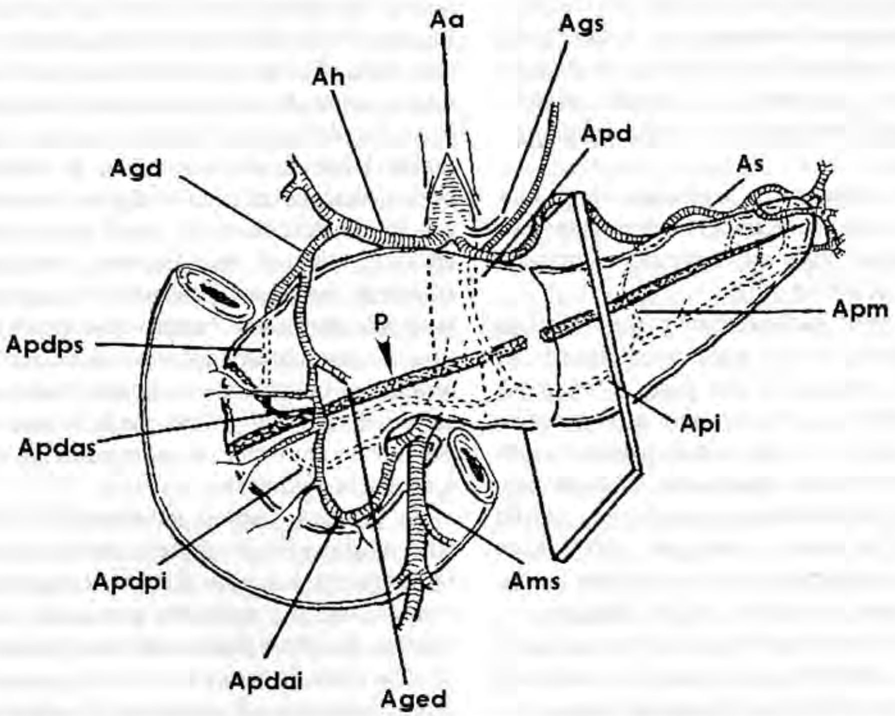


Fig. 1. Diagrama vascularizaţiei arteriale a pancreasului. Planul intersegmentar este situat la stânga Ams, iar segmentele pancreatice drept şi stâng sunt unite doar prin Api, care are originea, în acest caz, din ramura stângă a Apd. (după Busnardo)(Aged - artera gastroepiploică dreaptă, Apdai - artera pancreatico-duodenală antero-inferioară, Apdpi - artera pancreatico-duodenală postero-inferioară, Apdas - artera pancreatico-duodenală antero-superioară, Apdps - artera pancreatico-duodenală postero-superioară, Agd - artera gastro-duodenală, Ah - artera hepatică comună, Aa - aorta abdominală, Ags - artera gastrică stângă, Apd - artera pancreatică dorsală, As - artera splenică, Apm - artera pancreatică magna, Api - artera pancreatică inferioară, Ams - artera mezenterică superioară).

metru de 1-2 mm, arteră care poate proveni din Apd, Agd sau chiar din Aged (6). Atunci când această arteră intersegmentară este ligaturată, pancreasul poate fi separat cu uşurinţă în două segmente, drept (cervicocefalic) şi stâng (corporeo-caudal), fără risc hemoragic. O altă diferenţă între segmentarea pancreasului şi segmentarea altor viscere este conexiunea intersegmentară realizată de canalul pancreatic (P), care merge de la segmentul stâng spre cel drept şi care trebuie să fie secţionat împreună cu artera intersegmentară menţionată, atunci când se practică o pancreatectomie segmentară. Distribuţia unei artere segmentare nu depăşeşte limitele fiecărui teritoriu, limite care determină apariţia unor zone perisegmentare avasculare. Arterele mici, care nu necesită ligatură, pot fi recunoscute stând,,călare" pe aceste segmente.

Studiile arată că cele două segmente anatomo-chirurgicale ale pancreasului sunt vascularizate suficient pentru a permite realizarea unui transplant segmentar. Date precise şi utile în prevenirea complicaţiilor acestei chirurgii de exereză sunt aduse de arteriografia preoperatorie (14).

CONCLUZII

După tipul vascular, comportamentul chirurgical sau radiologic trebuie să fie diferit. Această încercare de sistematizare a vascularizaţiei capului pancreasului are mai multe scopuri (8, 12):

- informarea radiologului asupra tipurilor de vascularizaţie pe care le poate întâlni (11, 13);
- oferă modalitatea de localizare a unei tumori endocrine după valorile hormonale dozate în microeşantioanele prelevate în timpul cateterismelor hiperselective;
- informează chirurgul asupra eventualei prezenţe a anastomozelor imediat funcţionale, situaţie importantă în timpul intervenţiilor chirurgicale limitate.

Astfel se descriu două mari tipuri arteriale care pot conduce la două atitudini exploratorii şi intervenţionale diferite.

Secţionarea zonei de tranziţie dintre colul şi corpul pancreasului, la nivelul Ams sau 2 cm la stânga acesteia, se efectuează de obicei în cursul intervenţiilor care separă cele două segmente pancreatice. Această separaţie, pentru a fi completă, implică ligatura şi secţionarea arterei intersegmentare şi a canalului pancreatic.

La nivelul colului pancreatic se descrie o zonă paucivasculară, de graniţă, între segmentul drept, bogat vascularizat de ramuri ale Ams şi ale Agd şi segmentul stâng, ce primeşte în principal ramuri ale As.

Dispozitivul vascular pancreatic este influenţat atât de existenţa diferitelor variaţii embriologice ale arterelor principale, cât şi de dezvoltarea pancreasului din cei doi muguri, fiecare având probabil propria sa circulaţie sangvină (5).

BIBLIOGRAFIE

1. Bardaxoglou E., Landen S., Saul J., Buard L.J., Chareton B., Meunier B., Campion P.J., Terblanche J., Launois B., Pancréatectomie totale et duodénopancréatectomie céphalique dans le traitement du cancer du pancreas: expérience personnelle et évolution des idées, *Annales de Chirurgie (Suppl)*, 1995, 49 (7), 24-25.
2. Bertelli E., Di Gregorio F., Bertelli L., Mosca S., The arterial blood supply of the pancreas: a review. I. The superior pancreaticoduodenal and the anterior superior pancreaticoduodenal arteries. An anatomical and radiological study, *Surg Radiol Anat*, 1995, 17, 97-106.
3. Bertelli E., Di Gregorio F., Bertelli L., Civeli L., Mosca S., The arterial blood supply of the pancreas: a review. II. The posterior superior pancreaticoduodenal artery. An anatomical and radiological study, *Surg Radiol Anat*, 1996, 18 (1), 1-9.
4. Bertelli E., Di Gregorio F., Bertelli L., Civeli L., Mosca S., The arterial blood supply of the pancreas: a review. III. The inferior pancreaticoduodenal artery. An anatomical review and a radiological study, *Surg Radiol Anat*, 1996, 18(2), 67-74.
5. Bertelli E., Di Gregorio F., Bertelli L., Orazioli D., Bastianini A., The arterial blood supply of the pancreas: a review. IV. The anterior inferior and posterior pancreaticoduodenal aa., and minor sources of blood supply for the head of the pancreas. An anatomical review and radiologic study, *Surg Radiol Anat*, 1997, 19(4), 203-212.
6. Busnardo A.C., DiDio L.J.A., Thomford N.R., Anatomicosurgical segments of the human pancreas, *Surg Radiol Anat*, 1988, 10, 77-82.
7. Chiriac M., Zamfir M., Antohe D., Pancreasul în *Anatomia trunchiului - vol II*, Litografia UMF "Gr.T. Popa" Iaşi, Iaşi, 1995, 220-233.
8. Donatini B., A systematic study of the vascularisation of the pancreas, *Surg Radiol Anat*, 1990, 12, 173-180.

9. Fiedor P., Kaminski P., Rowinski W., Nowak M., Variability of the arterial system of the human pancreas, *Clin Anat*, 1993, 6, 213-217.
10. Ozan H., Önderoglu S., Intrapancreatic course of the splenic artery with combined pancreatic anomalies, *Surg Radiol Anat*, 1997, 19, 409-411.
11. Paty S. P., Cordero A.J., Darling C.R., Chang B.B., Shah M.D., Leather P.R., Aneurysms of the pancreaticoduodenal artery, *J Vasc Surg*, 1996, 23, 710-713.
12. Păduraru D., Studiul sistemic şi telomic al arterei mezenterice superioare, *Teză de doctorat*, UMF "Gr.T.Popa" Iaşi, 1997, 59-91.
13. Pérez C., Llauger J., Pallardo Y., Sanchis E., Sabaté M.J., Radiologic diagnosis of pseudoaneurysms complicating pancreatitis, *Eur J Radiol*, 1993, 16, 102-106.
14. Savader L.B., Fishman K.E., Savader J.S.,Cameron L.J., CT arterial portography vs pancreatic arteriography in the assessment of vascular involvement in pancreatic and periampullary tumors, *J Comput Assist Tomogr*, 1994, 18 (6), 916-920.
15. Thomford N.R., Chandnani P.C., Taha A.M., Chablani V.N., Busnardo A.C., Anatomic characteristics of the pancreatic arteries: radiologic observations and their clinical significance, *Am J Surg*, 1986, 151, 690-693.

NOUTATE

CD31 NU ESTE IMPLICAT ÎN PROCESELE DE TROMBOZĂ VASCULARĂ "*IN VIVO*"

CD31 (PECAM-1) este o glicoproteină transmembranară, exprimată predominant pe suprafaţa trombocitelor, monocitelor, neutrofilelor şi a unor subseturi de limfocite T, fiind de asemenea concentrată la marginea apicală a celulelor endoteliale. În afara implicării în procesele de adeziune intercelulară, CD31 pare să deţină roluri şi în fenomenele de transmitere intercelulară a semnalului prin intermediul fosforilării tirozinei. CD31 funcţionează ca un co-stimulator care modulează activitatea integrinelor în timpul adeziunii şi agregării plachetare. Actualmente, nu există suficiente date privind participarea CD31 la fenomenele de hemostază şi tromboză intravasculară. Studiul efectuat de autori a utilizat un model de tromboză produsă prin leziuni ale endoteliului vascular în vederea testării rolului CD31 în procesele de formare ale agregatelor plachetare şi ocluzie vasculară *in vivo*. Formarea trombusului a fost indusă fotochimic pe un lot de şoareci cu deficit de CD31 şi un lot de control, iar monitorizarea fenomenelor intravasculare s-a efectuat prin microscopie intravitală în fluorescenţă la nivelul microcirculaţiei din muşchiul cremaster. În lotul de control, epi-iluminarea induce la nivelul venulelor formarea rapidă a trombusului cu apariţia precoce (0,56 +/- 0,11 min) a depunerii de agregate plachetare, urmate de ocluzia vasculară completă (5,05 +/- 0,45 min). Formarea trombusului, precum şi momentul producerii ocluziei complete sînt întîrziate la nivel arteriolar (3,03 +/- 0,47 min, respectiv 10,04 +/- 1,26 min) în comparaţie cu localizarea venulară. Aceleaşi fenomene au fost studiate la nivel venular şi arteriolar şi în lotul de şoareci deficienţi de CD31, înregistrîndu-se valori similare cu cele din lotul de control. Timpii de sângerare (*tail-bleeding time*) au fost comparabili în cele două loturi: 233 +/- 24 sec la lotul de control, respectiv 243 +/- 32 sec la lotul deficient de CD31. În plus, ambele loturi de şoareci au prezentat *pattern*-uri similare de interacţiune între leucocite şi endoteliul vascular. Autorii concluzionează că CD31 nu apare a fi un component esenţial în realizarea *in vivo* a fenomenelor de tromboză secundare leziunilor endoteliului vascular (Vollmar B., Schmits R., Kunz D., Menger M.D., Lack of In Vivo Function of CD31 in Vascular Thrombosis, *Thromb Haemost*, 2001, 85, 160-164).

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

ETIOPATOGENEZA TIROIDITELOR AUTOIMUNE

C. Pleşa[1], O. Popârda[2], Veronica Colev[2], Magda Bădescu[2], Fl. Zugun[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgie
2 Disciplina de Fiziopatologie
3 Disciplina de Imunologie

THE PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS (Abstract): Human autoimmune thyroid diseases include both autoimmune hypothyroidism (thyroiditis) and autoimmune hyperthyroidism (Graves' disease). Either of the two feature profuse thyroidal infiltrates of $CD4^+$ and $CD8^+$ T-cells and a biased intrathyroidal T-cell-receptor repertoire. Despite strong epidemiologic evidence in favor of a genetic component in the etiology of autoimmune thyroiditis, few hereditary risk factors have been consistently identified, which include a well-characterized series of HLA genes. These may account for the progression from a harmless autoimmune response characterized solely by production of autoantibodies to thyroglobulin to pathogenic autoimmunity where injury occurs to the thyroid cells. We hereafter summarize the role of inherited risk factors along with that of environmental risk factors. It was suggested that iodine increase the autoantigenic potency of thyroglobulin, a major pathogenic antigen in the induction of autoimmune thyroiditis. The clinical entities included together as autoimmune thyroiditis is shortly reviewed, along with the presentation of the common pathogenetic pathways. Unique features of each member of the group are further emphasized. **Key words**: POST-PARTUM THYROIDITIS; HASHIMOTO THYROIDITIS; EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Imunopatiile tiroidiene ilustrează, pe de o parte, circumstanţa apariţiei limfocitelor T şi B autoreactive chiar la subiecţii sănătoşi, iar pe de alta modul în care factorii de susceptibilitate genetici interacţionează cu cei ambientali pentru producerea tulburării autoimune, prin inducerea celulelor imunocompetente netolerizate.

Ansamblul tireopatiilor autoimune include atât hipotiroidia autoimună (tiroiditele autoimune), cât şi hipertiroidia autoimună (boala Basedow-Graves). Între aceste două extreme se situează pacienţii prezentînd forme tranziţionale de boală, nefiind excepţională circumstanţa în care, în timp, boala autoimună trece dintr-o formă clinică în alta la un pacient dat (23).

Există trei clase majore de autoantigene tiroidiene: tiroglobulina (TG), tiroid-peroxidaza (TPO), enzima cheie a sintezei hormonilor tiroidieni, şi receptorul TSH. Răspunsul imun îndreptat împotriva receptorului TSH determină fenomenele de hipertiroidie autoimună (boala Basedow). Procesul autoimun din tiroidite este îndreptat împotriva epitopilor TPO şi TG (24).

CADRUL NOSOLOGIC AL TIROIDITELOR AUTOIMUNE

Circumstanţe morbide relativ frecvent întâlnite, care afectează aproximativ 1% dintre femei şi 0,1% dintre bărbaţi în populaţia generală, tiroiditele reprezintă exemple tipice de boli autoimune mediate predominant celular.

Este necesar a delimita cadrul nosologic al imunopatiilor tiroidiene mediate predominant celular (grupul tiroiditelor autoimune, TAI):

- tiroiditele subacute limfocitare (TSL) - tiroidita post-partum, pe care o asimilăm cu tiroidita silenţioasă, şi tiroidita subacută limfocitară sporadică.
- tiroiditele limfocitare cronice (TLC), şi anume - tiroidita Hashimoto (TH) în forma sa cea mai clasică ; alte tiroidite cronice autoimune - tiroidita limfocitară a copilului şi adolescentului, varianta fibroasă a TH (mixedemul idiopatic) şi tiroiditele atrofice asimptomatice ; o serie de circumstanţe particulare, mai delicate din punct de vedere nosologic şi diagnostic : asociaţia Hashimoto - Basedow (hashitoxicoza) ; asociaţia TLC - limfoame maligne ; asociaţia TLC - cancer (5) ; asociaţia TLC - guşă ; tiroidita cronică fibroasă Riedel.

CARACTERISTICI ETIOPATOGENETICE COMUNE ALE TAI

Devenită ulterior model animal arhetipal de boală autoimună, tiroidita autoimună experimentală (TAE) a fost realizată de Rose şi Witebsky în 1956, simultan cu descoperirea anticorpilor antiperoxidază, şi a stat la baza descrierii mecanismelor tiroiditelor autoimune (3, 4).

Astfel, limfocitele (Lf) T şi B autoreactive, policlonale, există în organismul tuturor animalelor sănătoase, şi stimulate adecvat ele pot răspunde împotriva epitopilor TG şi TPO. La animalele bolnave a fost dovedită prezenţa Lf Th-1 CD4+ care recunosc specific epitopii TG, şi secretă de gamma-interferon, care injectate în cantităţi mici la animale sănătoase pot iniţia boala. La subiecţii bolnavi, Lf T CD8+ citotoxice, care recunosc specific epitopii TG exprimaţi aberant cu complexul major de histocompatibilitate (MHC) I pe suprafaţa tirocitelor, sunt efectorii leziunilor tirocitare. Ac anti-TPO, pe de altă parte, constituie efectori direcţi ai leziunilor tirocitare mediate de complement, cu semnificativ rol patogenetic în geneza afecţiunii.

Similar, la pacienţii cu tiroidită autoimună (şi uneori şi la subiecţii sănătoşi) pot fi detectate Lf T CD4+ policlonale, cu memorie, cu receptori de suprafaţă (TCR) heterogeni care recunosc şi reacţionează cu epitopii TG şi TPO. Acest fenomen reprezintă probabil difuziunea determinantă, consecutivă răspunsului la un singur epitop dominant în faza iniţială a afecţiunii. Odată ce răspunsul autoimun iniţial a debutat, el se răspândeşte şi interesează şi alţi epitopi criptici, deoarece inflamaţia tiroidiană localizată reuneşte APC activate şi Lf T eliberatoare de citokine, a căror acţiune însumată înlătură toleranţa faţă de epitopii criptici (8).

Pe de altă parte, pentru ipoteza implicării unui mecanism de citotoxicitate mediată celular şi dependentă de anticorpi în geneza tiroiditelor autoimune pledează faptul că între celulele imunocompetente din infiltratul tiroidian au fost identificate macrofage, limfocite NK şi plasmocite secretante de imunoglobuline (Ig) A şi IgM (în fazele iniţiale ale bolii) şi IgG (în faza de stare). Accentuarea semnificativă a tiroiditei autoimune exprimentale prin administrarea de gamma-interferon în fazele de iniţere şi progresie a afecţiunii atribuie un rol regulator acestei citokine. Pe de altă parte, experimental pot fi provocate tiroidite granulomatoase severe prin co-administrarea de interleukină (IL)-2 şi anticorpi antireceptori pentru IL-2 concomitent cu imunizarea cu tiroglobulină-adjuvant, ceea ce sugerează un rol esenţial al acestor două limfokine în iniţierea afecţiunii.

Prin efectuarea la şoareci şi şobolani de timectomii în cursul unor stadii critice de dezvoltare a Lf T au fost provocat tiroidite granulomatoase severe cu anticorpi anti-TG şi infiltrat limfocitar semnificativ, demonstrându-se rolul esenţial jucat de Lf T în TAE. Timectomia pe de o parte permite persistenţa unor Lf T autoreactive cu memorie care ar fi trebuit distruse ulterior, iar pe de alta privează animalul de celule T imunoregulatorii critice, care în mod normal contrabalansează limfocitele T CD4+ netolerizate specifice TG. De altfel, atât timectomia cât şi alte forme de depleţie a limfocitelor T supresoare induc, în funcţie de factorii ambientali şi tipul de animal de experiment, atât tiroidite cât şi o serie întreagă de alte boli autoimune, printre care anemia pernicioasă şi diabetul zaharat de tip I (22). Ţinând cont de influenţa genelor MHC în modelarea repertoriului limfocitului T, această componentă genetică nu este deloc surprinzătoare.

De altfel, s-a arătat că expresia aberantă a antigenelor de histocompatibilitate MHC II DR pe suprafaţa tirocitelor constituie o trăsătură caracteristică a tiroiditelor autoimune (11, 14).

Susceptibilitatea individuală, determinată de prezenţa anumitor antigene MHC II care leagă mai avid epitopii TG şi influenţează repertoriul Lf T perpetuează şi amplifică răspunsul autoimun. Pe de altă parte, la subiecţii predispuşi, MHC de clasă I exprimă pe suprafaţa tirocitelor epitopi TG specifici, recunoscuţi de către Lf T citotoxice CD8+.

Subiecţii HLA-DR3 şi mai ales DRB1* 0302 pozitivi sunt susceptibili la tiroidită autoimună. Dacă alela DR3 se află în linkaj dezechilibrat cu HLA-A1 şi/sau HLA-B8 se constituie un set de epitopi predispozanţi, relativ frecvent întâlnit în populaţia caucaziană, care atunci când este complet (HLA-A1, HLA-B8 şi HLA-DR3) determină o serie de modificări imune nespecifice, în principal o sinteză crescută de TNF-a (consecinţa unei alele TNF aflată de asemenea în linkaj dezechilibrat). Această amplificare nespecifică este probabil avantajoasă prin creşterea reactivităţii faţă de antigenele microbiale, dar conduce şi la exacerbarea răspunsurilor autoimune, ceea ce explică asocierea frecventă a acestui haplotip cu tiroiditele autoimune.

Pe de altă parte, analiza linkajului a arătat că este puţin probabil ca antigenele HLA să determine o susceptibilitate semnificativă la tireopatiile autoimune. Această observaţie este concordantă cu afirmarea rolului HLA-DR3 în *exacerbarea* răspunsului autoimun dar sugerează totodată că există şi alte gene, neaparţinînd MHC, care joacă rolul cheie în *iniţierea* bolii. Recent, clonarea cDNA pentru proteaza serică, granzimă B, din limfocitul NK uman a permis maparea acestei gene (echivalentă cu gena murină CTLA-1) în regiunea q11-q32 a cromozomului 14, în proximitatea locusului pentru TCR-alfa, situat distal. Transmiterea unor alele predispozante ale genelor pentru granzimă B şi TCR-alfa, aflate în linkaj dezechilibrat - ipoteză concordantă cu datele acumulate până în prezent - ar putea contribui la iniţierea procesului autoimun (1).

TG este o moleculă înalt iodinată, iar formarea de anticorpi anti-TG este dependentă, pe modele animale, de aportul alimentar de iod : TG cu conţinut redus de iod nu induce formarea de anticorpi, probabil deoarece iodul este o componentă esenţială a epitopilor recunoscuţi atât de Lf T cât şi de Lf B. Mai mult, imunizarea şobolanilor sănătoşi la TG determină recunoaşterea de către Lf T a unui epitop conţinând iod, situat într-un situs hormonogenetic critic al moleculei de TG.

Aportul alimentar de iod reprezintă un excelent exemplu de factor ambiental supraadăugat susceptibilităţii genetice pentru inducerea afecţiunii tiroidiene experimentale. Creşterea aportului de iod alimentar în Europa Occidentală a fost incriminat în creşterea aparentă a frecvenţei tiroiditei Hashimoto.

Sexul feminin constituie un factor de risc semnificativ pentru apariţia tiroiditelor autoimune, de 4 - 10 ori mai frecvente la femei după pubertate. Tabloul clinic se ameliorează în cursul sarcinii şi se exacerbează în decursul primului an post-partum. Pe modelul Rose-Witebski s-a demonstrat că boala este prevenită de administrarea de testosteron la animalele de sex feminin şi exacerbată la masculi de administrarea de estrogeni sau de castrare.

In special în cazul tiroiditei Hashimoto, un defect al Lf T supresoare ar determina stimularea defrenată de către Lf T helper a proliferării şi maturării Lf B. Dacă la subiecţii sănătoşi limfocitul B prezintă răspuns policlonal anti-TG şi anti-TPO, fiind sintetizaţi în special autoanticorpii naturali de tip Ig M cu afinitate şi specificitate joase, la bolnavi, răspunsul limfocitului B se maturează datorită stimulării de către clonele de limfocite T CD4+ specifice epitopilor tiroglobulinei, în plasmă fiind identificate concentraţii plasmatice ridicate de Ig G cu afinitate şi specificitate tisulară înaltă (21).

La debutul bolii sunt identificate nivele plasmatice ridicate de anticorpi anti-TG, care nu fixează complementul, epitopii tiroglobulinei fiind mult prea difuz răspândiţi, şi concentraţii moderate de Ac anti-TPO. In decursul progresiei, titrul Ac anti-TG se diminuează până dispariţie. Dimpotrivă, Ac anti-TPO persistă timp de ani, inhibă activitatea enzimatică a TPO, fixează complementul, mediind atât citotoxicitatea celulară anticorp-dependentă (ADCC) cât şi leziunile produse de complement (6).

Citokinele eliberate de către Lf T şi de către macrofagele din infiltratul tiroidian (g-interferon şi TNF-a) inhibă direct funcţia tirocitelor şi determină inducţia expresiei moleculelor MHC II DR şi ICAM-1 pe suprafaţa acestora.

A fost infirmată presupoziţia că tirocitele care exprimă aberant MHC II pe suprafaţă ar fi capabile să furnizeze un alt doilea semnal co-stimulator pentru limfocitele T (7). Efectul expresiei MHC II pe suprafaţa tirocitelor şi macrofagelor din infiltratul inflamator tiroidian pare a fi mai degrabă inducerea toleranţei periferice. Pe de altă parte, apariţia moleculelor de adeziune precum molecula de adeziune intercelulară 1, ICAM-1 pe suprafaţa tirocitelor stimulează aderenţa limfocitelor care exprimă LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen), accentuând distrugerea celulelor tiroidiene de către Lf T citotoxice (12).

PARTICULARITĂŢI ALE AFECŢIUNILOR APARŢINÂND TAI

Tiroiditele silenţioase sau indolore se exprimă clinic, cel mai adesea, la paciente, în perioada imediat următoare naşterii ("tiroidite post-partum", TPP), adesea concomitent cu o altă boală auto-imună, precum lupusul eritematos diseminat, fiind favorizate de reactivarea în post-partum a unor mecanisme imunologice deprimate fiziologic în cursul sarcinii. Aportul iodat pare a accelera inducţia reacţiilor autoimune şi a agrava tabloul clinic.

TPP prezintă o incidenţă, raportat la numărul de naşteri, de aproximativ 4,9%. Majoritatea pacientelor sunt HLA DR4 sau DR5, afecţiunea prezentând un grad semnificativ de agregare familială. Afecţiunea poate fi diferenţiată net de tiroidita De Quervain, celulele Askanazy şi granulomatoase fiind fie absente, fie prezente în număr mic (9, 13).

Entitate rar întâlnită, *TSL sporadică* poate apărea la orice vârsta; adesea sunt afectate femeile între 30 şi 40 de ani (sex-ratio 3/1). In geneza afecţiunii, factorii de mediu joacă un rol preponderent, mecanismul patogenetic autoimun fiind evocat în prezenţa guşei şi/sau a anticorpilor antitiroidieni, a unei simptomatologii lupice coexistente şi/sau a unor nivele plasmatice crescute de anticorpi anti-ADN în faza de hipertiroidie (16).

Tiroidita Hashimoto prezintă o importantă agregare familială, concordanţa fiind de 50% pentru gemenii homozigoţi. Adesea sunt prezente alte afecţiuni autoimune extratiroidiene, specifice de organ sau, mai rar, sistemice, la pacient sau în familia acestuia: alte elemente ale unei poliendocrinopatii autoimune (diabet zaharat insulino-dependent, insuficienţă corticosuprarenaliană, ovariană, sau hipofizară); vitiligo; anemie Biermer; sindrom Goujerot-Sjogren; lupus eritematos diseminat; poliartrită reumatoidă; dermatomiozită şi polimiozită; miastenie gravis; pneumopatie interstiţială; glomerulopatie; hipoparatiroidism). Sindromul Schmidt, care reprezintă distrugerea a multiple glande endocrine prin mecansim autoimun, constituie o entitate nosologică alcătuită din tiroidită Hashimoto, insuficienţă corticosuprarenaliană, diabet zaharat, insuficienţă ovariană (uneori) şi infecţii candidozice repetate (10).

TH este asociată cu haplotipul HLA DR5, care multiplică riscul relativ de boală de 3 până la 4 ori la subiecţii heterozigoţi. Subiecţii HLA DR3 sunt predispuşi mai puţin la forma clasică de TH şi mai mult la boala Basedow şi la forma atrofică a TLC. Studierea polimorfismului ADN a permis recent punerea în evidenţă a rolului HLA DQw7 în multiplicarea riscului relativ de TH de 4,7 ori la heterozigoţi (2).

Numită şi *tiroidită fibroasă, tiroidita Riedel* nu este întâlnită decât în mai puţin de un caz din 1000 de piese anatomopatologice operatorii. Această afecţiune rară a tiroidei nu posedă încă o etiologie bine determinată. În prezent, nu este încă cert dacă tiroidita Riedel reprezintă stadiul evolutiv ultim al unei boli Hashimoto sau al unei tiroidite subacute. Este justificată din acest punct de vedere includerea afecţiunii în cadrul nosologic al tiroiditelor autoimune.

Aceată fibroză a tiroidei se poate asocia cu alte afecţiuni fibrozante, precum fibroza mediastinală sau retroperitoneală, colangita fibroasă, pseudotumorile orbitei, fibroza glandelor lacrimale şi fibroza parotidiană (16, 17).

Circumstanţă particulară, *tiroidita subacută granulomatoasă De Quervain* este declanşată de o serie bine definită de virusuri (identificate serodiagnostic şi puse în evidenţă electronomicroscopic în ţesutul tiroidian). Etiologia bacteriană nu a putut fi confirmată. Afecţiunea se produce, foarte probabil, printr-un mecanism de hipersensibilitate de tip III. Aspectul anatomopatologic specific, de "tiroidită granulomatoasă", este apropiat celui din tiroidita cronică Hashimoto. În infiltrat au putut fi identificate limfocite CD8+ şi CD4+ şi plasmocite secretante de IgA, IgM şi IgG. Diferenţa esenţială între boala De Quervain şi boala Hashimoto o constituie existenţa centrilor germinativi în boala Hashimoto.

Tiroidita De Quervain nu poate fi încadrată în grupul TAI (20) deoarece procesul autoimun îndreptat împotriva celulelor tiroidiene nu este autoîntreţinut şi nu persistă, în ciuda prezenţei tranzitorii a anticorpilor antitiroidieni în serul pacientului. Acest fapt poate fi corelat cu absenţa terenului genetic predispozant, la un procentaj covârşitor de pacienţi lipsind antigenele DR3 sau DR5, întâlnite frecvent în tiroiditele autoimune. Dimpotrivă, între 71% şi 86% dintre pacientele de origine caucaziană cu boală De Quervain sunt HLA I Bw35 pozitive, faţă de numai 9% - 13% în populaţia generală caucaziană. HLA A26 constituie un marker de predispozitie suplimentară, prezent la majoritatea pacienţilor cu tiroidită De Quervain cu reşute (18, 19).

BIBLIOGRAFIE

1. Akamizu T., Sale M.M., Rich S.S., Hiratani H., Association of autoimmune thyroid disease with microsatellite markers for the thyrotropin receptor gene and CTLA-4 in Japanese patients, *Thyroid*, 2000, 10 (10), 851-858.
2. Barbesino G., Chiovato L., The genetics of Hashimoto's disease, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29 (2), 357-374.
3. Braley-Mullen H., Adoptive transfer murine model of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis, *Int Rev Immunol*, 2000, 19 (6), 535-555.

4. Carayanniotis G., Kong Y.C., Pathogenic thyroglobulin peptides as model antigens : insights on the induction and maintenance of autoimmune thyroiditis, *Int Rev Immunol*, 2000, 19(6), 557-572.
5. Di Pasquale M., Rothstein J.L., Pathologic features of Hashimoto's-associated papillary thyroid carcinomas, *Hum Pathol*, 2001, 32 (1), 24-30.
6. Freire B.A., Paula I.D., Paula F., Kallenberg C.G., Absence of cross-reactivity to myeloperoxidase of anti-thyroid microsomal antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases, *Am J Med Sci*, 2001, 321 (2), 109-112.
7. Giordano C., Richiusa P., Bagnasco M., Thyrocytes - not innocent bystanders in autoimmune disease, *Nat Immunol*, 2001, 2 (3), 183-189.
8. Guo J., Yan X.M., Search for the autoantibody immunodominant region on thyroid peroxidase : epitopic footprinting with a human monoclonal autoantibody locates a facet on the native antigen containing a highly conformational epitope, *J Immunol*, 2001, 166 (2), 1327-1333.
9. Imaizumi M., Pritsker A., Kita M., Ahmad L., Pregnancy and thyroiditis : thyroglobulin immunization leads to fetal loss in specific allogeneic pregnancies, *Endocrinol*, 2001, 142 (2), 823-829.
10. Jaeger C., Hatziagelaki E., Petzoldt R., Bretzel R.G., Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects, *Diabetes Care*, 2001, 24 (1), 125-128.
11. Kong Y.C., David C.S., New revelations in susceptibility to autoimmune thyroiditis by the use of H2 and HLA class II transgenic models, *Int Rev Immunol*, 2000, 19 (6), 573-585.
12. Maile R., Elsegood K.A., Harding T.C., Effective formation of major histocompatibility complex class II-peptide complexes from endogenous antigen by thyroid epithelial cells, *Immunol*, 2000, 99 (3), 367-374.
13. Matalon S.T., Blank M., Ornoy A., The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss, *Am J Reprod Immunol*, 2001, 45 (2), 72-77.
14. Montani V., Major histocompatibility class II HLA-DR alpha gene expression in thyrocytes : counter regulation by the class II transactivator and the thyroid Y box protein, *Endocrinol*, 1998, 139 (1), 280-289.
15. Mori-Aoki A., Pietrarelli M., Nakazato M., Caturegli P., Kohn L.D., Suzuki K., Class II transactivator suppresses transcription of thyroid-specific genes, *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278 (1), 58-62.
16. Murao S., Hirata K., Ishida T., Takahara J., Histological changes of the pancreas in an elderly diabetic patient positive for GAD antibody, *Intern Med*, 2000, 39 (12), 1079-1082.
17. Nakano M., Higa M., Hyponatremia with increased plasma antidiuretic hormone in a case of hypothyroidism, *Intern Med*, 2000, 39 (12), 1075-1078.
18. Parana R., Cruz M., Santos-Jesus R., Ferreira K., Codes L., Cruz T., Thyroid disease in HCV carriers undergoing antiviral therapy with interferon plus ribavirin, *Braz J Infect Dis*, 2000, 4 (6), 284-290.
19. Payer J., Sladekova K., Kinova S., Cesnakova Z., Autoimmune thyroiditis with severe hypothyroidism resistant to the treatment with high peroral doses of thyroxine : case report, *Endocrinol Regul*, 2000, 34 (4), 189-193.
20. Seissler J., Wagner S.., Schott M., Low frequency of autoantibodies to the human Na(+)/I(-) symporter in patients with autoimmune thyroid disease, *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (12), 4630-4634.
21. Sunil G.S., Mariash C.N., Hashimoto's encephalitis, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (2), 947-954.
22. Takorabet L., Ropars A., Phenothiazine induces de novo MHC class II antigen expression on thyroid epithelial cells. A new mechanism for drug-induced-autoimmunity, *J Immunol*, 1995, 154 (7), 3593-3602.
23. Volpe R., Autoimmunity causing thyroid dysfunction, *Endocrinol Metab Clin*, 1991, 20, 565-587.
24. Wemeau J.L., Les thyroidites du post-partum : Thyroidites silencieuses, *Presse Med*, 1991, 20, 601-606.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

TUMORA FILODĂ
EXPERIENŢA CLINICII A IV-A OBSTETRICĂ GINECOLOGIE

M. Pricop[1], N. Ioanid[1], Simona Muscă[2], Liliana Strat[1], S. Slătineanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie
Spitalul de Obstetrică Ginecologie "Cuza Vodă" Iaşi
2 Laboratorul de Anatomie Patologică

PHYLLODES TUMOR (Abstract) : The experience of the IVth Obstretics Gynecology Department. Between the 1st of January 1994 and the 1st of November 2001 587 operations have been performed as treatment of breast tumors in the IVth Obstetrics and Gynecology Department. The phyllodes tumor has been diagnosed in 11 cases (1.8% of the benign breast masses). The genesis is unknown. Local trauma, pregnancy, lactation, high estrogenic levels have been suggested to have an influence upon the tumoral development. The most common aspect is a round, hard, unpainful breast mass. The diameter is variable (1 to 45 cm). The mammogram shows a well defined, high density, smooth contour opacity. A four degree classification has been described. Specific evolution features may involve local recurrences and metastasis. The surgical treatment is mandatory but radiotherapy, chemotherapy and endocrine treatment protocols have been brought up. **Key words :** PHYLLODES TUMOR, FIBROADENOMA, BREAST CANCER, MAMMOGRAPHY.

Tumora filodă (TF) este o formaţiune fibroepitelială, pleomorfă, de origine lobulară, comparabilă, histologic, cu fibroadenomul (FA), caracterizată printr-o celularitate mai densă a componentei conjunctive, evoluţie benignă, uneori recidivantă sau metastazantă.

TF este inclusă, împreună cu FA şi carcinosarcoamele, în grupul tumorilor epiteliale şi conjunctive mixte al clasificării O.M.S. a tumorilor mamare (1981) (cit. de 1).

ISTORIC

Prima descriere aparţine lui Johannes Müller (1838) sub denumirea de "cystosarcoma phyllodes". Termenul de "sarcom" nu avea sensul de malignitate ci desemna elementele cărnos şi chistic ale tumorii.

Denumirea "filodă" derivă din cuvântul grec "phyllon" (frunză) desemnând aspectul "de frunză" al secţiunii tumorale. De fapt, "cystosarcoma phyllodes" este un termen neadecvat, menţinut prin uz popular.

J. Müller era convins de caracterul exclusiv benign şi de faptul că TF se dezvoltă având ca suport FA. De la descrierea iniţială, TF i-au fost acordate nu mai puţin de 62 de sinonime. B.J. Lee şi G.T. Pack (1931) folosesc denumirea fibro-adeno-mixom intracanalar gigant şi insistă asupra naturii benigne. Funck–Brentano, Bertrand şi Poilleux (1938) propun denumirea de fibro–adeno–mixom filod şi renunţarea la termenul cistosarcom. W.G. Cooper şi L.V. Ackerman (1943) au descris primele metastaze în ganglionii axilari. M. Santy - Dargent şi A. Makhlouf (1948) introduc, în premieră, noţiunea de malignitate locală, argumentată de observarea recidivelor. Ulterior, mai multe publicaţii consideră că aceste tumori sunt, în general, benigne dar că pot fi şi cazuri maligne. H.J. Norris şi H.B. Taylor (1967) propun o clasificare în care TF poate fi benignă, borderline şi malignă.

G. Contesso (1978) avansează noţiunea de TF cu potenţial malign, atipiile nucleare fiind frontiera ce separă tumorile benigne de cele cu potenţial malign. P.P. Rosen şi H.A. Oberman (1993) (cit. de 10) consideră că în clasificarea TF ca formaţiune benignă sau malignă trebuie să se ţină cont de următorii factori:

- atipiile celulare;
- activitatea mitotică;
- celularitatea stromală;
- creşterea rapidă a volumului.

FRECVENŢA

TF sunt tumori rare. Reprezintă 0,5 până la 5% din toate tumorile mamare (9) (10) (13) (16) (19). TF este o tumoră exclusivă a glandei mamare feminine.

Raportat la FA, frecvenţa TF ar fi de 2 - 3%.

TF este considerată cea mai frecventă tumoră benignă ce poate fi diagnosticată după menopauză (21).

Incidenţa maximă se înregistrează între 40 şi 50 de ani (la cca 10 - 20 de ani după vârsta la care se observă frecvenţele mari ale FA) (2, 5, 6, 7, 11, 13, 14, 15, 17, 21). În 85% din cazuri tumora este unică şi localizată în CSE.

Procentul tumorilor filode maligne variază în limite largi (23% - 50%) (20). Explicaţia ar fi în legătură şi cu diversitatea criteriilor histologice utilizate.

În intervalul 1 ianuarie 1994 - 1 noiembrie 2001, în Clinica a IV-a Obstetrică şi Ginecologie, U.M.F Iaşi, au fost efectuate 587 intervenţii chirurgicale pentru leziuni mamare benigne. În 11 cazuri diagnosticul histologic a fost TF (1,8% din totalul leziunilor benigne).

În 8 cazuri TF a fost benignă (clasele I şi II), în două, borderline (clasa III) şi într-un caz malignă (clasa IV). Figurile 1, 2 şi 3 prezintă aspecte microscopice ale acestor 3 categorii. Într-un caz a fost înregistrată o recidivă (la 4 ani de la prima excizie).

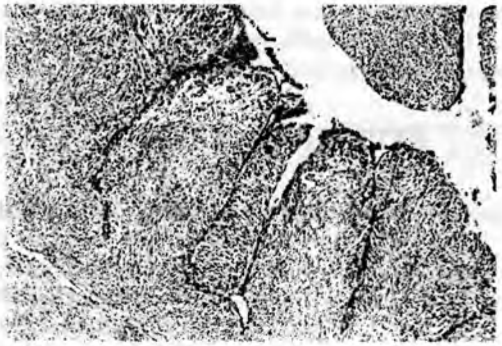


Fig. 1. Tumoră filodă benignă

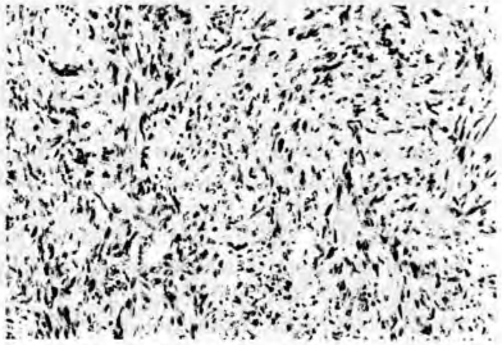


Fig. 2. Tumoră filodă borderline

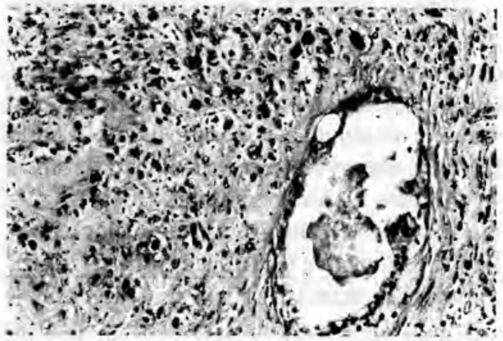


Fig. 3. Tumoră filodă malignă

ETIOLOGIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

Geneza acestor tumori este necunoscută. Au fost citaţi factori ce ar putea influenţa dezvoltarea lor: traumatisme, sarcină, lactaţie, hiperestrogenie. De asemenea, au fost observate asocieri cu unele leziuni precum tumora Brenner, carcinomul mamar schiros, carcinomul mamar intraductal (6).

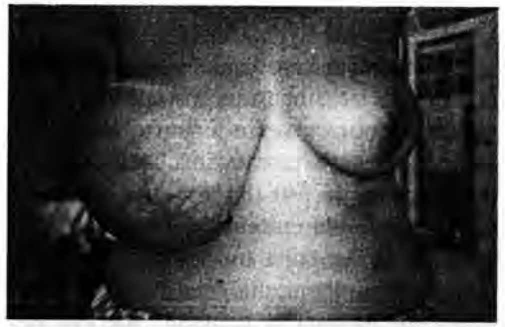


Fig. 4. Tumoră filodă voluminosă (sân drept) şi cancer de sân (sân stâng) - observaţie personală

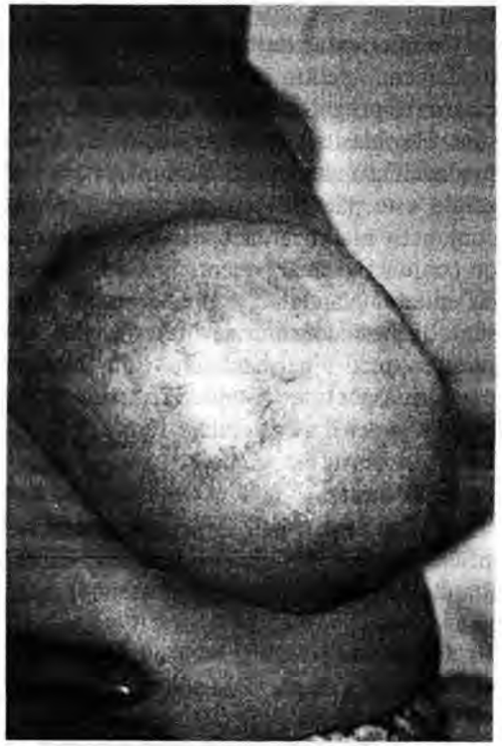


Fig. 5. Detaliu fig. 4.

Figurile 4 şi 5 reproduc aspectul clinic al unei observaţii personale la care a existat asocierea unei tumori filode voluminoase (sân drept) cu un cancer (sân stâng).

Mediul hormonal ar putea influenţa dezvoltarea TF şi evoluţia sa (9). Sunt autori care consideră că această tumoră este o modalitate evolutivă a FA, ilustrată prin instalarea unei dominante proliferative a componentei conjuctive (13). În 12,5% din cazurile cu TF a fost constatat un istoric de FA. Cele două leziuni pot coexista în 20% din cazuri. S-a considerat că excizia FA ar putea preveni TF (2).

TF pun două tipuri de probleme anatomo - clinice: benignitatea şi evoluţia. Benignitatea este relativă. În timp ce componenta epitelială, asemănătoare celei a FA intracanalar, este totdeauna benignă, componenta conjunctivă este variabilă, ceea ce face să fie posibile toate gradele de malignitate, până la sarcomul autentic (9). Creşterea rapidă poate pleda pentru caracterul malign.

A fost raportată asocierea TF cu neoplazii lobulare, epitelioame *in situ* sau invazive sau chiar prezenţa acestor leziuni în stroma filodă.

Recidivele, după exereză, sunt evaluate până la 30% din cazuri.

CARACTERISTICI ANATOMO-CLINICE

Aspectul clinic comun este cel al unei tumori rotunjite, uneori boselate, policiclice, dure, nedureroase. Volumul este foarte variabil (de la 1 cm la 45 cm diametru).

Tumorile puţin voluminoase (sub 7 cm diametru) sunt aproape totdeauna mobile. În alte situaţii aderă la fascia marelui pectoral sau la piele, la nivelul căreia poate provoca ulceraţii şi necroze. Tumorile voluminoase determină subţierea tegumentelor adiacente, aspectul boselat şi coloraţia albăstrui - violacee. Existenţa edemului sau ulceraţiilor nu constituie elemente specifice formelor maligne. Retracţia mamelonară şi scurgerea a-

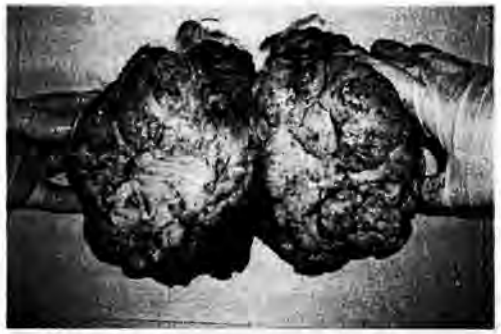


Fig. 6. Aspect macroscopic al unei tumori filode - piesă operatorie

normală, sangvină, pot fi observate când tumora afectează areola.

Limitele tumorale sunt imprecise, nu există o capsulă veritabilă deşi poate fi constatată tendinţa la enucleere.

Aproximativ 20% din cazuri prezintă limfadenopatie axilară, explicată de infecţie sau necroză (6).

Pe secţiune, leziunea are aspect stratificat compus din unităţi juxtapuse ce se clivează uşor. Structura macroscopică poate fi modificată de transformări chistice, hemoragice sau necrotice (fig. 6).

Formele metastatice pot invada orice organ dar cel mai frecvent sediu este pulmonul. Diseminarea este hematogenă.

ELEMENTE IMAGISTICE

Imaginea mamografică a TF este o opacitate bine circumscrisă, foarte densă, ovoidală sau polilobată, cu un contur neted (4). Aspectele imagistice ale TF au fost descrise de C. Cole - Beuglet şi col. (1983) (cit. de 10). Sonografia descoperă o masă delimitată, cu ecouri interne, fără atenuare acustică substanţială, uneori, cu spaţii chistice, element oarecum caracteristic. Unii consideră că prezenţa ariilor chistice ar fi mai frecventă în formele maligne (10). Sunt practicieni care consideră sonograma ca fiind cel mai bun mijloc de investigare nechirurgical (6). Concluzia practică este că nu există o semiologie imagistică patognomonică a TF.

HISTOPATOLOGIE

Examenul microscopic este fundamental pentru că este singurul care stabileşte diagnosticul (utilizarea frotiurilor obţinute din aspiratul puncţiei cu ac fin nu este utilă în diferenţierea de FA) (8, 21).

Componenta epitelială este identică celei a FA şi comportă un dublu strat celular (epitelial şi mioepitelial) limitat de o membrană bazală fină şi regulată. Au fost descrise hiperplazii şi metaplazii epiteliale cu caracter benign. H.J. Norris şi H.B. Taylor (cit. de 13) raportează prezenţa, rară, a carcinoamelor lobulare *in situ* în stroma tumorii filode.

Componenta conjunctivă este elementul fundamental pentru că este predominantă şi determină prognosticul. Celulele conjunctive sunt fibroblaste dispersate într-o substanţă fundamentală abundentă. Dispunerea acestor celule este particulară: axe vasculare din conjunctiv hialinizat, acoperit de un manşon de conjunctiv tânăr, uneori mixoid, tapetat cu epiteliu glandular. Celulele conjunctive sunt dispuse concentric, în jurul galactoforelor, uneori perpendicular sau paralel, dând un aspect de vârtej caracteristic (13). Stroma şi densitatea celulară sunt foarte variabile. Aceasta impune efectuarea a numeroase secţiuni.

G. Contesso şi col. (1978) propun o clasificare histoprognostică a TF pe baza următoarelor elemente ale componentei conjunctive:

- densitatea celulară şi arhitectura globală;
- prezenţa şi importanţa anomaliilor cito - nucleare;
- modificările substanţei fundamentale.

Această clasificare grupează 4 categorii tumorale:

- tipul I - (fibroadenom filod) - FA vegetant, intracanalar, cu stromă mai intens celularizată decât FA banal şi eventuală degenerescenţă edematoasă;
- tipul II - tumoră cu densitate de celule conjunctive mare, repartizate uniform, fără atipii, frecvent cu dispunere fasciculată; degenerescenţe necrotice sau mixoide sunt posibile;
- tipul III - caracterizat prin: celule conjunctive dispuse anarhic, atipii citonucleare, eventuale focare metaplazice (tumoră filodă cu potenţial malign);
- tipul IV - sarcom filod având caracter malign indiscutabil; componenta epitelială este, paractic, dispărută; mitozele conjunctive sunt foarte numeroase (mai mult de 10 pe un câmp), atipiile citonucleare foarte marcate.

Adenopatia axilară se citează în circa 17% din cazuri, metastazele ganglionare sunt excepţionale iar disecţia axilară nu este necesară (5, 12, 13, 16, 17).

Concentraţiile PR sunt semnificative. Studiul ER a oferit rezultate contradictorii. În literatură n-au fost raportate rezultate pozitive ale hormonoterapiei (17).

EVOLUŢIA

Posibilele caracteristici evolutive ale TF sunt recidivele locale şi metastazele. În general, evoluţia este variabilă şi imprevizibilă. Recidivele locale se produc, în general, la nivelul zonei de exereză tumorală. Pot avea caracter iterativ şi survin la intervale foarte variabile (săptămâni, ani). Din punct de vedere histopatologic sunt, de obicei, identice tumorilor primitive (13).

Riscul recidivelor a fost pus în legătură cu mai mulţi factori:

- volumul tumoral (frecvenţa redusă la tumorile mici);
- limitele leziunii (frecvenţă mai mare la tumorile imprecis delimitate);
- atipiile celulare (cresc riscul);
- activitatea mitotică (amplifică riscul).

În funcţie de tipul histologic, riscul recidivelor ar fi de 7% (tip I), 31% (tip II), 35% (tip III) (G. Contesso cit. de 13). Frecvenţa generală a recurenţelor locale este raportată foarte diferit. În general, această frecvenţă este 15% şi este favorizată de exciziile incomplete. Recidivele pot fi corectate chirurgical, repetarea lor neinfluenţând metastazarea sau reducerea supravieţuirilor (16).

A. Meneses şi col. (2000) au propus o gradare histologică a agresivităţii tumorale utilizând următorii parametri: raportul stromă/glande, marginile tumorale, indicele mitotic şi gradul pleomorfismului stromal. Autorii au constatat o asociere semnificativă între acest indice histologic şi riscul recurenţelor. Comparativ cu tumorile benigne, în tumorile intermediare riscul relativ a fost 6,0 iar în cele maligne 11,4. Raportul glande/stromă a fost considerat cel mai important predictor al recidivelor (12).

Metastazele sunt caracteristice tipului malign şi au o frecvenţă medie de 20% (16) (21). În alte studii frecvenţa metastazelor variază între 6,2% şi 22% (17). Ele pot apărea după unul sau mai multe episoade recurenţiale locale. Sunt constituite din proliferări sarcomatoase fără componentă epitelială.

De regulă, metastazele sunt multiple, mai frecvente la nivelul pulmonului (66%) şi ţesutului osos (28%) (A. Kessinger, 1972, M. Uerhaeghe, 1985, cit. de 13). Alte sedii de metastazare: cord, creier, organe intraabdominale. Metastazele pulmonare se pot produce şi după tumorile considerate benigne în momentul exciziei (22).

TRATAMENT

TF se tratează exclusiv chirurgical, tipul intervenţiei fiind stabilit în raport cu volumul tumoral şi tipul histologic.

În tumorile de volum redus (sub 4 cm), tumorectomia cu margini de siguranţă (1 - 2 cm) este suficientă. Marginile rezecţiei trebuie examinate cu atenţie pentru a exclude orice evidenţă histologică tumorală.

Tumorile voluminoase sau de tip IV impun mastectomia totală, urmată de reconstrucţie. Mastectomia subcutanată nu este recomandabilă datorită riscului mare al recidivelor pentru că 15 - 20% din ţesutul glandular rămâne pe loc.

Disecția axilară nu este necesară (în absența adenopatiilor).

Tratamentul recidivelor este chirurgical (excizia cu margini de siguranță sau mastectomie secundară).

În tumorile maligne terapia este controversată. Se utilizează combinații ale diverselor metode (chirurgie, iradiere, chimioterapie, hormonoterapie). Dacă ganglionii axilari sunt pozitivi se poate indica mastectomia radicală (R.E. Iverson cit. de 6).

Au fost publicate rezultate pozitive ale iradierii postoperatorii. Aceasta ar putea argumenta faptul că tumora filodă ar fi radiosensibilă și radioterapia ar putea fi indicată pentru prevenirea recidivelor locale (3).

Rata generală a supraviețuirilor la 5 ani este 80 - 90% și depinde de caracterul benign sau malign al tumorii (11).

Recurențele apar local sau la distanță, cel mai frecvent în primii 2 ani, rar la mai mulți ani după tratament.

Metastazele sunt precedate, în majoritatea cazurilor, de recurențe locale (2). Prezența lor reduce supraviețuirile sub 2 ani.

Hormonoterapia și chimioterapia au efecte reduse. Au fost utilizate diverse substanțe (ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatin, etoposide), rezultatele fiind modeste.

BIBLIOGRAFIE

1. Contesso G., Anatomie pathologique du sein, *Encycl Méd Chir (Paris)*, Gynécologie, 1990, 810 B^{10}, 3.
2. Donegan W.L., Sarcomas of the breast, in: *Cancer of the breast*, eds. Donegan W.L., Spratt J.S., Ed. W.B. Saunders Comp, Philadelphia, 1995.
3. Eich P.D., Diederich S., Eich H.T., Diagnostic radiation oncology: malignant cystosarcoma phyllodes, *Strahlenther Onkol*, 2000, 176 (4), 192-195.
4. Evans W.P., Breast masses. Appropriate evaluation, *Radiol Clin N Am*, 1995, 33, 1085-1108.
5. Giuliano A.E., Benign breast disease, in: *Novak's Gynecology*, 12th ed., eds. Berek J.S., Adashi E.Y., Hillard P.A., Ed. Williams & Williams, New York, 1996.
6. Greydanus D.E., Parks D.S., Farrell E.G., Breast disorders in children and adolescents, *Ped Clin N Am*, 1989, 36, 601-638.
7. Kohler H.G., Jones L.E., An unusual breast tumour in an adolescent girl, *Br J Clin Pract*, 1967, 21, 469-471.
8. Krishnamurthy S., Ashfaq R., Shin H.J., Distinction of phyllodes tumor from fibroadenoma: a reappraisal of an old problem, *Cancer*, 2000, 90 (6), 342-349.
9. Lefranc J.P., Tranbaloc P., Allier-Pinto S., Les mastopaties bénignes, *Encycl Med Chir (Paris)*, Gynecologie, 1990, 840A^{10}, 3.
10. Liberman L., Bonaccio E., Hamele-Bena D., Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings, *Radiol*, 1996, 198, 121-124.
11. Lichter A.S., Lippman M.E., Special situations in the treatment of breast cancer, in *Diagnosis and management of breast cancer*, eds. Lipman M.E., Lichter A.S., Danforth D.N., Ed. W.B. Saunders Comp, Philadelphia, 1988.
12. Meneses A., Mohar A., De la Garza Salazar J., Prognostic factors on 45 cases of phyllodes tumors, *J Exp Clin Cancer Res*, 2000, 19 (1), 69-73.
13. Michaud Ph., Chave B., Lemaire B., Les tumeurs phyllodes du sein, *Rev Fr Gynecol Obstet*, 1989, 84, 12, 944-949.
14. Mokbel K., Price R.K., Mostafa A., Phyllodes tumour of the breast: a retrospective analysis of 30 cases, *Breast*, 1999, 8, 278-282.
15. Nihoul-Lekete C., Benabdallah F., Latouche X., Chirurgie et lesions mammaires chez l'enfant, *Gynécol*, 1987, 38, 2, 148-150.
16. Parkers S.J., Harries S.A., Phyllodes tumours, *Postgrad Med J*, 2001, 77 (909), 428-435.
17. Petrek J.A., Cystosarcoma phyllodes, in: *Breast Diseases*, 2nd ed., eds. Harris J.R., Hellman S., Craig Henderson I., Kinne D.W., Ed. J.B. Lipincott, Boston, 1991.

18. Pricop M., Florea A., Strat L., Muscă S., Patologia mamară benignă. Cazuistica înregistrată în Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie în perioada 1 ian 1993 - 1 apr 2001, *Rev Med Chir*, 2001, 105, 102-103.
19. Pricop M., Pricop Z.F., *Glanda mamară. Morfologie. Fiziologie. Patologie*, Ed. Ankarom, Iași, 1995.
20. Salvadori B., Cusumano F., Del Bo R., Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast, *Cancer*, 1989, 63, 2532-2536.
21. Tristant H., Benmussa M., Bokobsa J., Elbaz P., Imagerie des mastopathies bénignes, *Encycl Méd Chir (Paris)*, Gynécol, 1993, 810-G-20.
22. Yagishita M., Nambu Y., Ishigaki M., Pulmonary metastatic malignant phyllodes tumor showing multiple thin walled cavities, *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 1999, 37 (1), 61-66.

NOUTĂȚI

CANCERUL GASTRIC ȘI HELICOBACTER PYLORI: O ANALIZĂ COMBINATĂ A 12 STUDII DE TIP CAZ-CONTROL DIN COHORTE PROSPECTIVE

Studiul pleacă de la premiza unor date insuficiente legate de asocierea dintre H. pylori și cancerul gastric, în condițiile modificării statusului imun la momentul diagnosticului de cancer gastric. În aceste condiții studiile retrospective sunt compromise, prin etichetarea cazurilor ca H. pylori negative, când este posibil ca pacienții să fi fost infectați în trecut. Studiul face o analiză a tuturor studiilor de tip caz-control descoperite în cohortele evaluate prospectiv și studiază riscul relativ de apariție a cancerului gastric. Au fost acceptate doar studii publicate sau nepublicate la care serologia pentru H. pylori a fost efectuată înainte de diagnosticul de cancer gastric și s-au obținut date individuale despre pacienți. Lotul a inclus 1228 de cazuri și a demonstrat o asociere a cancerului gastric cu infecția cu H. pylori numai pentru cancerul cu localizare non-cardială, asocierea fiind mai puternică pentru cazurile cu serologie pozitivă cu mai mult de 10 ani înainte de diagnosticul cancerului gastric. Este însă posibil ca rata șansei de dezvoltare a cancerului gastric non-cardial în relație cu infecția cu H. pylori (OR = 3,0; IC 95% 2,3-3,8) să fie subestimată (Helicobacter and Cancer Collaborative Group, Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts, *Gut*, 2001, 49 (3), 347-353).

G. Dimofte

TOXINA BOTULINICĂ: INDICAȚII ȘI EFICIENȚĂ ÎN PATOLOGIA GASTROINTESTINALĂ

Articolul publicat de Mandal si Robinson este un foarte interesant review al utilizărilor toxinei botulinice în patologia gastrointestinală. Această punere la punct include o discuție asupra mecanimului de acțiune al toxinei, indicațiile terapeutice, eficacitatea tratamentului, dar și efectele secundare, prezentate în funcție de patologia tratată. În mod particular este dezbătută folosirea, deja larg acceptată, a injecțiilor cu toxină botulinică în tratamentul acalaziei, rezultatele pe termen scurt fiind recunoscute ca foarte bune. Sunt prezentate rezultatele impresionante ale unei singure injectări intrasfincteriene anale pentru tratamentul fisurilor anale cronice. Rata de vindecare este surprinzător de mare, în timp ce efectele secundare sunt minimale și reversibile (Mandal A., Robinson R.J., Indications and efficacy of botulinum toxin in disorders of the gastrointestinal tract, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13 (5), 603-609).

G. Dimofte

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

HIPERPROLACTINEMIILE ŞI SARCINA

Oana Ionescu[1], Carmen Vulpoi[1], Cristina Cristea[1], D. Ionescu[2], E. Zbranca[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica de Endocrinologie
2 Clinica I Obstetrică - Ginecologie

HYPERPROLACTINEMIAS AND PREGNANCY (Abstract): Prolactin is a polipeptidic hormone secreted by the anterior pituitary gland, whose main role consists in the stimulation of lactation in the postpartum period. The increasing of prolactin secretion can be physiological (pregnancy and lactation) or pathological (hypothalamic and pituitary diseases, iatrogenic, etc.). The suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and the resistivity of the ovary and gonadotropin action are induced in hyperprolactinemia, the amenorrhea and lack of ovulation being the result. Infertility associated with hyperprolactinemia is reversible with treatment, irrespectively to the type of treatment (radical or medical). Lowering of prolactin levels to normal or near normal is often necessary to permit ovulation. Dopamine-like drogs, as bromocriptine, appear to be safe for the developing fetus, at lest when the treatment is interrupted in the first trimester of pregnancy. **Key words:** HYPERPROLACTINEMIA, INFERTILITY, BROMOCRIPTINE

Hipofiza - "regina glandelor endocrine" - reprezintă placa turnantă între creier şi sistemul endocrin, integrând semnalele primite de la nivel hipotalamic cu feed-back-ul exercitat de hormonii periferici.

Hiperprolactinemia este cea mai frecventă disfuncţie hipofizară, etiologia sa cuprinzând un larg evantai de cauze, de la cele funcţionale la cele tumorale, între acestea din urmă prolactinomul apărând cu frecvenţă maximă.

Una din expresiile cele mai constante ale hiperprolactinemiei o constituie infertilitatea, prin inhibiţia secreţiei de gonadotropi, cu apariţia clasicului sindrom "amenoree - galactoree".

PROLACTINA ŞI SARCINA

În timpul sarcinii nivelul prolactinei creşte de la valori de 10-25 ng/ml la concentraţii înalte începând din săptămâna a 8-a, cu atingerea unui vârf de 200-400 ng/ml la termen. Creşterea nivelului seric al prolactinei este simultană cu cea a estrogenilor, iar mecanismul probabil constă în inhibarea de către estrogeni a dopaminei (factorul inhibitor hipotalamic) şi stimularea directă a genei hipofizare de transcripţie a prolactinei.

Rolul prolactinei în cursul sarcinei este complex: de la controlul sintezei de surfactant în plămânii fetali la modularea contractilităţii mediate de prostaglandine a muşchiului uterin (1); de la prevenirea rejetului imun al produsului de concepţie la biosinteza laptelui matern. Triggerul hormonal al iniţierii lactaţiei este dispariţia rapidă a estrogenilor şi progesteronului din circulaţie după naştere, cu apariţia secreţiei lactate la 3-4 zile postpartum.

În prima săptămână după naştere nivelul seric al prolactinei la femeile care alăptează scade cu aproximativ 50% (până la 100 ng/ml) (2). Suptul determină creşteri ale prolactinei care iniţiază producţia lactată. Până la 2-3 luni postpartum nivelul bazal al prolactinei este de 40-50 ng /ml, cu creşteri importante (10-20 ori) după supt (fig. 1).

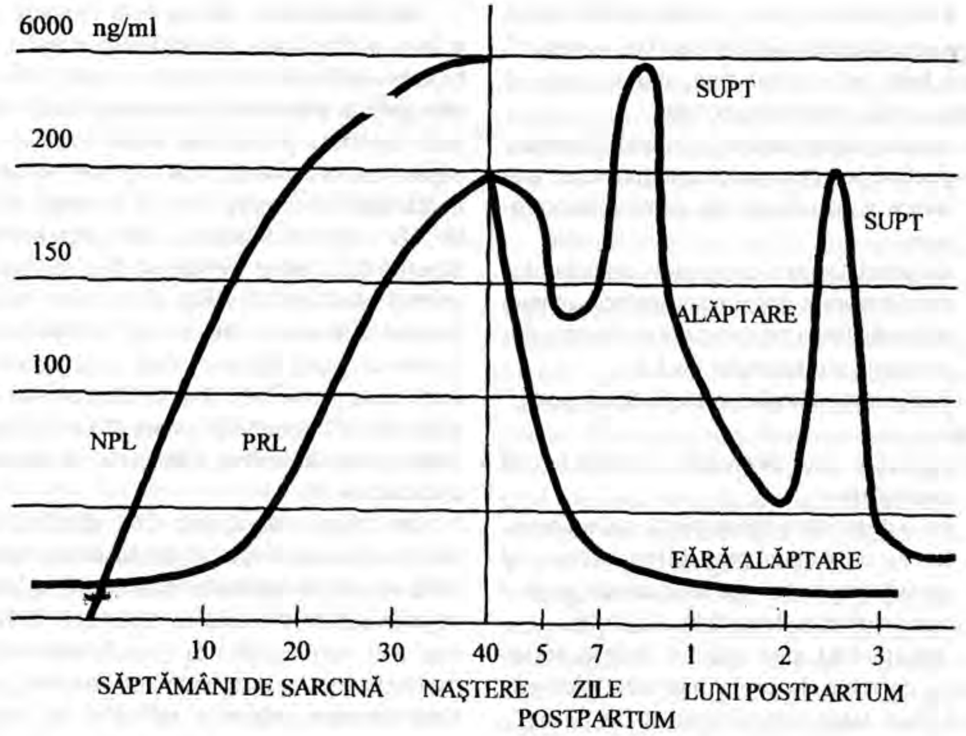


Fig. 1. Variaţiile secreţiei de prolactină în sarcină şi postpartum (după Speroff L. (11)).

Lactaţia se însoţeşte de un moderat efect contraceptiv al cărui mecanism este legat de nivelul crescut al prolactinei, similar cu sindromul amenoree - galactoree survenit la femeile negravide cu hiperprolactinemie. Concentraţia FSH se situează la valori normale, cea a LH este la limita inferioară a normalului, cu toate acestea ovarul nu prezintă dezvoltare foliculară şi nu secretă estrogeni. Unele studii arată că ovarele par a fi refractare la stimularea cu gonadotropi în cursul lactaţiei, iar hipofiza anterioară este mai puţin sensibilă la stimularea cu GnRh (3).

După ablactare concentraţia de prolactină scade la nivel normal, iar secreţia de gonadotropine şi estradiol creşte. Reluarea promptă a funcţiei ovariene este demonstrată de apariţia ovulaţiei după 14 - 30 zile de la ablactare.

HIPERPROLACTINEMIILE ŞI SARCINA

Hipersecreţia de prolactină este o cauză hormonală frecventă de sterilitate feminină, realizând cel mai adesea un tablou de amenoree, de ciclu anovulator banal cu sau fără semne tumorale hipofizare, galactoreea, deşi inconstantă, constituindu-se într-un valoros semn diagnostic.

Etiologia sindromului hiperprolactinic recunoaşte o largă paletă cauzală: boli hipotalamice (tumori, boli infiltrative, iradiere craniană), boli hipofizare (**prolactinomul,** acromegalia, boala Cushing, empty sella, ş.a.), iatrogene (antagonişti dopaminergici, antidepresive, antihistaminice, etc.) hipotiroidismul primar, scăderea catabolizării prolactinei (în IRC, ciroza hepatică), cauze neurogene şi idiopatice (4,5).

Mecanismele prin care prolactina inhibă reversibil funcţia ciclică hipofizo - ovariană sunt încă puţin cunoscute, dar se pare că există două nivele de acţiune :

- un efect direct asupra foliculului ovarian, ducând la o rezistenţă la acţiunea de maturare a ovocitului de către gonadotropine ;
- un efect asupra comandei hipotalamice de eliberare a gonadotropinelor - aceasta traducându-se prin dispariţia fluctuaţiilor spontane ale secreţiei de LH.

Din aceste alterări rezultă două posibilităţi :

- fie cea a unei dezvoltări foliculare nule (amenoree) ;
- fie o dezvoltare incompletă (ciclu anovulator), cu absenţa peak-lui preovulator al gonadotropinelor şi a ascensiunii progesteronului în a doua fază a ciclului.

Tratamentul anovulaţiilor induse de secreţia crescută de prolactină este etiologic, incluzând terapia medicamentoasă (cu agonişti dopaminergici clasici de tipul Bromocriptinei, Pergolidului şi moderni, incluzând Cabergolina şi Quinagolide - CV 205-502), cura chirurgicală şi radioterapia. Efectele terapiei orale sunt scăderea prolactinei din prima zi, reapariţia menstruaţiilor după circa 4-6 săptămâni, cu obţinerea sarcinii de la primele cicluri ovulatorii. Rata de succes în inducerea unei sarcini la femeile cu hiperprolactinemie tratate cu Bromocriptină este de circa 80%, superioară în cazul administrării de Cabergolină sau Quinagolide, aceştia prezentând şi avantajul unei mai bune torelabilităţi şi a unor efecte secundare de amplitudine redusă.

Datele din literatură arată că 80% din sarcini decurg normal până la termen şi că numărul avorturilor spontane nu diferă faţă de populaţia generală, la fel ca şi rata naşterilor premature, a sarcinilor multiple sau a anomaliilor genetice, indiferent dacă Bromocriptina este administrată doar la începutul gestaţiei sau pe toată durata sa.

Sarcina duce de obicei la o creştere de volum a hipofizei, datorită hipertrofiei şi hiperplaziei celulelor lactotrope sub efectul estrogenilor placentari. În prezenţa unui adenom hipofizar prolactinic există un risc de expansiune a acestuia, chiar de necroză adenomatoasă cu compresiune chiasmatică acută. De aceea tratamentul unei paciente cu hiperprolactinemie trebuie să ţină seama în primul rând de existenţa şi volumul unui eventual adenom ; în caz de prolactinom patent alegerea rămâne mult controversată între tratament medical şi tratament chirurgical iniţial, completat eventual cu Bromocriptină sau radioterapie asociată cu Bromocriptină (6, 7).

Un procent foarte mic (2%) din femeile cu hiperprolactinemie şi microadenom dezvoltă în timpul sarcinii semne sau simptome sugestive pentru creşterea tumorală. Riscul este mai mare (15%) la femeile cu hiperprolactinemie şi macroadenom, acestea putând prezenta cefalee şi tulburări de câmp vizual (8, 9).

Este practic imposibil de prevăzut care dintre pacientele cu hiperprolactinemie de etiologie tumorală prezintă risc de expansiune tumorală în cursul sarcinii. Cu excepţia tumorilor foarte mari, dimensiunile nu reprezintă un element critic. Cu toate acestea, pot apărea ocazional evenimente majore, cum ar fi hemoragii tumorale cu inducerea unui diabet insipid sau afectări vizuale definitive (10).

Supravegherea în timpul sarcinii consta anterior în determinări lunare ale câmpului vizual şi ale nivelului seric al prolactinei ; experienţa arată însă că aceste măsuri nu sunt necesare, clinicianul putându-se ghida după apariţia eventualelor simptome, cu continuarea ulterioară a investigaţiilor paraclinice.

Semnele şi simptomele de expansiune tumorală regresează prompt sub tratament cu Bromocriptină, astfel încât avortul terapeutic sau intervenţia neurochirurgicală sunt extrem de rar necesare (11, 12).

Deşi Bromocriptina reduce dramatic nivelul seric al prolactinei atât la mamă, cât şi la făt, nu au fost raportate efecte adverse asupra sarcinii sau noului născut (13). De altfel, prolactina din lichidul amniotic (cu presupusele sale acţiuni de reglare a nivelului apei şi electroliţilor din acest fluid) derivă din ţesutul decidual, secreţia sa fiind controlată de estrogeni şi progesteron, iar nu de dopamină, astfel încât Bromocriptina nu afectează nivelul prolactinei din lichidul amniotic.

Dacă prezenţa unui adenom prolactinic constituie sau nu o indicaţie pentru operaţia cezariană reprezintă încă o dilemă a specialiştilor. Cu toate acestea studiile efectuate arată că operaţia cezariană nu este impusă de prezenţa prolactinomului în sine, rămânând la latitudinea obstetricianului să stabilească necesitatea acesteia în funcţie de evoluţia sarcinii.

Postpartum alăptarea poate decurge normal, fără pericolul stimulării creşterii tumorale. Unele femei prezintă reluarea menstrei după naştere, probabil datorită infarctizării tumorii cu dezvoltarea eventuală a sindromului "empty sella" sau printr-o corecţie a disfuncţiei hipotalamice urmată de dispariţia hiperplaziei pituitare asociate.

CONCLUZII

Prezenţa unei amenorei impune determinarea prolatinemiei serice în cadrul bilanţului etiologic. Explorarea funcţională şi morfologică (radiografia selară, dar mai ales CT sau RMN) permit diagnosticarea precoce a cauzelor hiperprolactinemiei.

Infertilitatea din cadrul hiperprolactinemiei este reversibilă după tratament medical, iradiere sau tratament chirurgical, reducerea prolactinei la valori normale fiind necesară pentru inducerea ovulaţiei. Terapia medicamentoasă este de primă opţiune, alături de clasica Bromocriptină fiind utilizate cu succes Pergolide, Cabergolina şi Quinagolide care prezintă avantajele unei mai bune tolerabilităţi datorită efectelor secundare reduse şi a duratei prelungite de acţiune.

Hiperestrogenia din sarcină poate determina un puseu al prolactinomului, de obicei fără expresie clinică majoră, complicaţie care poate fi evitată prin tratamentul cu un agonist dopaminergic. Administrarea de Bromocriptină în sarcină pare a fi lipsită de efecte adverse asupra fătului.

Postpartum alăptarea decurge normal. În unele cazuri reapare simptomatologia determinată de adenomul prolactinic, iar în altele se reiau menstrele datorită infarctizării tumorale.

BIBLIOGRAFIE

1. Ahmed M., Macroprolactinomas with suprasellar extension : effect of bromocriptine during one or more pregnancies, *Fertil Steril*, 1992, 58, 492.
2. Coculescu M., *Endocrinologie clinică*, ediţia a II-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1983, 1270.
3. Chondlnerey S.D., Gosrevani A., Hiperprolactinemia and reproductive disorders, a profile from north est, *J Assoc Phys India*, 1995, 45, 617-800.
4. Freeman R., Wenzer B., Silverstein M., Kuo D., Pregnancy - associated subacute hemorrhage into a prolactinoma resulting in diabetes insipidness, *Fertil Steril*, 1992, 58, 427.
5. Giroud J.P., Mathé G., Meyniel G., *Pharmacologie clinique - bases de la thérapeutique*, 2-e edition, Ed. Expansion Scientifique Française, Paris, 1988, 680-682.
6. Glayenor C.M., Kellz N. J., Hull M. G., Borderline hyperprolactinemie in infertile women ; evaluation of the prolactin response to thyreotropin relleasing hormone and double-blind placebo - controlled treatment with bromocriptine, *Gynecol Endocrinol*, 1987, 1, 373-378.
7. Molitch M. E., Pregnancy and the hyperprolactinemic woman, *N Engl J Med*, 1985, 312, 1362.
8. Samaan N.A., Irayens M. E., Smith K., The effect of pregnancy patients with hyperprolactinemia, *Ann J Obstet Gynecol*, 1984, 148, 466-473.

9. Scherrer H., Turpin G., Darboes J., Gennes I., La grossesse et l'hypeprolactinemie, *Ann Med Int*, 1986, 137 (8), 621-626.
10. Snycter J.M., Dekoroski S.A., The role of prolactine in fetal lung maturation, *Seminars Reprod Endocrinol*, 1992, 10, 287.
11. Speroff L., Glass R., Kase W., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5 ed., Ed. Wiliams and Wilkins, New York, 1994, 685-700.
12. Stern J.M., Carter M., Nursing behaviour, prolactin and postpartum amenorrhea during lactation, *Clin Endocrinol*, 1986, 25, 247.
13. Turkaly I., Braun P., Krupp P., Surveillance of bromocriptine in pregnancy, *JAMA*, 1082, 247, 1589.
14. Tyson J.E., Carter J.N., Nursing mediated prolactin and luteinizing hormone secretion during puerperal lactation, *Fertil Steril*, 1978, 30, 154.

NOUTĂŢI

INFLAMAŢIA ÎN SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE

Inflamaţia este o componentă comună a plăcii aterosclerotice şi este o consecinţă recunoscută a ischemiei miocardice şi necrozei, dar pare a fi de asemenea şi o posibilă componentă patogenică responsabilă de debutul brusc al instabilităţii coronariene. Semne sistemice de inflamaţie sunt reprezentate tipic de creşterea nivelelor serice ale proteinei C reactive serice (CRP), valori crescute ale CRP fiind găsite în sindroamele coronariene acute. Creşterea nivelelor CRP sunt observate în aproximativ 70% din cazurile de angină instabilă severă şi sunt corelate cu riscul de apariţie pe termen scurt al infarctului miocardic. CRP este crescută înaintea apariţiei semnelor de necroză în peste 90% din cazurile de infarct miocardic acut precedat de angină instabilă, dar în mai puţin de 50% atunci când infarctul nu a fost precedat de angor instabil. Durata scurtă şi tranzitorie a sindromului coronarian acut sugerează că stimulul inflamator ar putea fi în relaţie cu componenta inflamatorie cronică a aterosclerozei. Cauzele inflamaţiei pot fi multiple şi nu aceleaşi la toţi pacienţi iar efectul inflamaţiei este probabil modulat de răspunsul imunologic şi inflamator individual (Maseri A., Cianflone D., Inflammation in acute coronary syndromes, *Eur Heart J Suppl*, 2002, 4 (Suppl B), B8-B13).

F. Mitu

DETECTAREA MUTAŢIILOR GENEI APC ÎN ADN-UL CELULELOR DIN SCAUNUL BOLNAVILOR CU CANCER COLORECTAL (CCR)

Metodele noninvazive pentru depistarea CCR au capacitatea de a reduce morbiditatea şi mortalitatea acestei afecţiuni. Mutaţiile genei APC pot fi teoretic un marker util în detectarea precoce a tumorilor colo-rectale. Scopul studiului a fost determinarea fezabilităţii metodei de detectare a mutaţiilor genei APC în ADN-ul din scaun. ADN-ul din probele de scaun colectate a fost purificat şi analizat pentru detecţia mutaţiilor APC printr-o nouă metodă numită DPT (digital protein truncation). Tehnica are o sensibilitate înaltă şi poate fi utilizată pentru depistarea mutaţiilor genetice. Au fost colectate probe de scaun de la 28 de pacienţi cu cancer colo-rectal non-metastatic, 18 cu polipi adenomatoşi cu un diametru = 1 cm. şi de la un lot de control de 28 de pacienţi fără cancer. Mutaţiile genetice APC au fost identificate la 26 din cele 46 de persoane cu neoplasm (57% din cazuri), şi la un bolnav din lotul de control. În concluzie, mutaţiile APC pot fi detectate în celulele tumorale din scaun în stadii incipiente ale CCR. Fezabilitatea studiului oferă premizele unei noi tehnici de detecţie precoce a CCR (Traverso G., Shuber B.A.A., Levin M.S.B., Johnson M.D.C. et al., Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors, *N Eng J Med*, 2002, 346 (5), 311-314).

Ingrid Popa

ROLUL TOMOGRAFIEI COMPUTERIZATE ÎN DIAGNOSTICUL CANCERULUI RENAL CHISTIC

D. Negru[1], Dana Cici Ghiorghiu[1], R. Reuţ[1], Irina Negru[2], L. Şorodoc[3], C. Daniil[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Radiologie-Imagistică Medicală
2 Disciplina Urologie
3 Clinica de Urgenţe Medicale

RENAL CELL CARCINOMA - DIAGNOSIS BY COMPUTED TOMOGRAPHY (Abstract): In approximately 10% of cases, renal cell carcinoma (RCC) could present as a fluid- filled cystic mass. There are three mechanisms by which RCC may become cystic: extensive cystic necrosis, intrinsic cystic growth and origin from the epithelium lining a simple renal cyst. Simple renal cysts are very common. Uncommonly these cysts are complicated by hemorrhage, infection and possibly ischemia. The goal of the radiologist in evaluating these cystic lesions is to distinguish malignant neoplastic cystic masses from non-neoplastic complicated cysts so that appropriate management can be undertaken: RCC is best treated by surgical excision while non-neoplastic complicated cysts do not require surgery. The radiologic findings in these cystic masses which must be carefully evaluated include calcification, abnormal density, septations, nodularity, wall thickening and enhancement. **Key words**: RENAL CELL CARCINOMA, CYSTIC MASSES, COMPUTED TOMOGRAPHY

Cancerul chistic este o formă atipică de cancer renal parenchimatos. Aproximativ 10% din cazurile de cancer cu celule renale se pot prezenta sub forma unei mase chistice (8). Cancerul chistic corespunde cel mai frecvent unui carcinom necrozat masiv, mai rar unui cancer chistic ce are o componentă chistică veritabilă uni sau multiloculară şi excepţional unui cancer dezvoltat din peretele unui chist simplu (2, 3, 8, 9).

Pentru a adopta conduita terapeutică optimă este necesar să diferenţiem cancerele chistice de chisturile complicate deoarece cancerul renal beneficiază de tratament chirurgical în timp ce chisturile complicate nu necesită terapia chirurgicală ci pot fi doar urmărite în dinamică (1).

Există semne radiologice sugestive pentru chisturi complicate dar există şi semne comune întâlnite atât în cancerele chistice cât şi în chisturile complicate. Pentru a distinge între o leziune ce necesită actul chirurgical pentru un diagnostic definitiv şi una ce poate fi lăsată pe loc şi doar urmărită imagistic, Bosniak (5) a propus următoarea clasificare a maselor chistice renale, clasificare adoptată de cei mai mulţi radiologi:

Categoria I - chist simplu - nu necesită intervenţie chirurgicală. Criteriile CT pentru chistul renal simplu includ:

- masă cu densitate omogenă, cu valoare foarte apropiată de cea a apei (0±20 UH);
- limită netă de separare cu parenchimul adiacent;
- perete propriu extrem de subţire ce nu poate fi vizualizat;
- nu îşi creşte densitatea după administrarea contrastului.

Categoria II - chisturi complicate prin hemoragie sau infecţie. Aceste leziuni includ:

- chisturi ce au 1-2 septuri foarte fine în interior;

- chisturi ce au calcificări fine în perete sau în septuri ;
- chisturi hiperdense.

Chisturile hiperdense au densităţi cuprinse între 40 şi 100 UH datorită conţinutului hemoragic, proteic, coloidal, fier sau contrast de la o examinare precedentă. Pot fi diferenţiate de cancerul renal atunci când îndeplinesc următoarele condiţii (10) :

- au toate criteriile de chist simplu cu excepţia densităţii ;
- dimensiuni mai mici de 3 cm ;
- se extind în afara conturului renal cu cel puţin 1 din circumferinţa lor (pentru a se putea verifica grosimea peretelui).

Categoria III - mase nedeterminate - neomogene, cu calcificări grosiere, septuri, îngroşări uniforme ale pereţilor.

Deşi în literatura de specialitate nu există studii pe serii mari, datele existente sugerează că jumătate din aceste mase chistice sunt benigne incluzând chisturi complexe şi nefroame chistice multiloculare (15). Ca tratament, în cazul leziunilor de acest fel, este preferată nefrectomia parţială şi nu cea radicală (folosită obişnuit în terapia cancerului renal).

Sunt dificil de diferenţiat leziunile din categoria II (chisturi complicate) de cele din categoria III (mase nedeterminate). Încadrarea leziunii în una din cele două categorii este dependentă de experienţa examinatorului.

Bosniak a adăugat categoria II F în care leziunile sunt considerate benigne dar trebuie foarte atent observate (3 luni, 6 luni, 1 an) datorită faptului că prezintă anumite caracteristici ce s-ar putea suprapune cu cele de la categoria III.

Categoria IV - leziunile sunt clar maligne, au componentă chistică de mari dimensiuni, contururi neregulate, perete gros şi prezintă burjoni tumorali ce îşi cresc semnificativ densitatea postcontrast.

Acest tip de leziuni beneficiază de tratament chirurgical.

Evaluarea imagistică în cazul acestor mase chistice impune analiza atentă a următorilor parametri : calcificări, densităţi anormale, septuri, noduli, grosimea peretelui, creşterea densităţii postcontrast.

CALCIFICĂRILE

Tomografia computerizată este metoda cea mai performantă în evaluarea unei mase chistice ce conţine calcificări. Rezonanţa magnetică are o sensibilitate extrem de scăzută în detecţia calcificărilor iar echografia nu poate oferi informaţii despre zonele situate în spatele calcificărilor (7).

Deşi calcificările sunt cel mai frecvent asociate unui chist simplu, riscul ca o leziune cu calcificări să fie malignă, se apropie de 20% (14).

Au existat încercări şi se fac încă studii care să ofere criterii clare de diferenţiere între aspectul benign şi malign al calcificărilor.

O masă chistică cu calcificări este considerată benignă atunci când :

- există calcificări fine în pereţi sau septuri ;
- nu este asociată o masă de ţesut moale ;
- centrul leziunii are densitatea similară apei ;
- nici o parte din leziune nu îşi creşte densitatea după administrarea contrastului.

O masă chistică cu calcificări este considerată "chirurgicală" atunci când :

- calcificările sunt grosiere, neregulate, nodulare, centrale ;
- centrul leziunii nu are densitate similară apei ;
- o parte a leziunii îşi creşte densitatea postcontrast ;
- este asociată cu o zonă de ţesut moale cu extensie în afara calcificărilor.

SEPTURI

Unul sau mai multe septuri în interiorul unei mase chistice sunt frecvent detectate la examinarea CT.

Septurile pot rezulta din două formaţiuni chistice adiacente cu perete comun sau pot fi manifestarea vindecării sau organizării fibroase a unui chist ce a avut hemoragie sau infecţie (3). De multe ori aceste septuri sunt parţiale.

Septurile sunt considerate benigne atunci când sunt foarte fine (grosime mai mică de 1 mm), netede şi ataşate pereţilor chistului fără elemente asociate îngroşate. Nu au semnificaţie clinică şi pot prezenta fine calcificări.

Septurile sunt considerate "chirurgicale" când sunt groase, neregulate, nodulare (mai ales când aspectul nodular se manifestă în vecinătatea ataşării septului la peretele leziunii) şi când îşi cresc semnificativ densitatea postcontrast (16) (fig.1).

NODUL MURAL

Prezenţa unui nodul de ţesut moale în peretele unei mase chistice exclude diagnosticul radiologic de chist benign şi semnează necesitatea tratamentului chirurgical (fig. 2).

În mod obişnuit aceşti noduli sunt prezenţi la baza chistului în vecinătatea parenchimului aparent sănătos. Ocazional, parenchimul renal poate pătrunde într-un chist simplu şi poate mima un nodul. Alteori septurile incomplete sau chisturile trabeculate dau impresia unui nodul mural.

GROSIMEA PERETELUI

Peretele unui chist simplu necomplicat este imperceptibil.

Evidenţierea radiologică a unui perete gros, neregulat ce îşi creşte densitatea postcontrast poate semnifica leziune de tip malign (fig. 3).

O masă chistică cu perete gros poate fi un chist benign, un abces, un chist suprainfectat, un hematom în curs de organizare dar poate fi şi singura manifestare a unui cancer renal renal chistic.

ENHANCEMENTUL

În literatura de specialitate nu există o abordare unitară privind definirea exactă a termenului de creştere (enhancement) "semnificativă" a densităţii după administrarea mediului de contrast. Cele mai multe valori sunt cotate mai ales pe baza experienţei personale a examinatorului şi mai puţin pe baza studiilor corelate. Creşterea densităţii cu mai

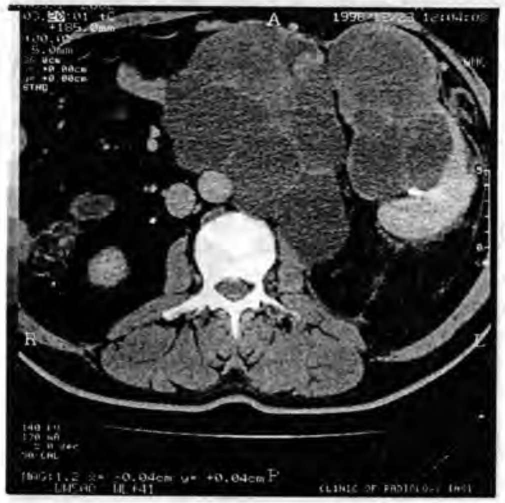


Fig.1. Cancer chistic multiloculat, cu septuri groase complete şi incomplete

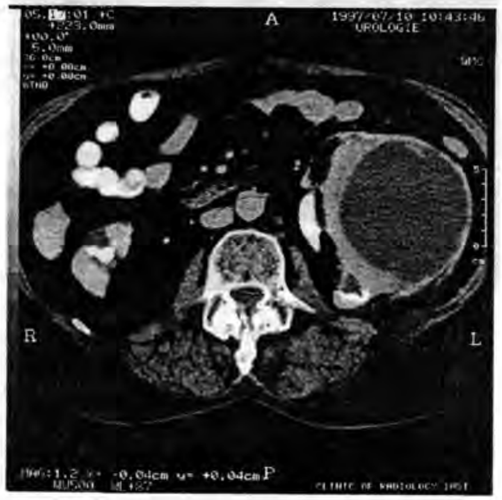


Fig. 2. Formaţiune expansivă renală stângă chistică cu caracter malign, cu septuri incomplete, groase şi nodul parietal.

puţin de 6% comparativ cu cortexul normal este considerată "nesemnificativă" (13).

Este important ca evaluarea densităţilor pre şi postcontrast să se facă utilizând aceeaşi parametri ai scanării şi pe aceeaşi topografie lezională (fig. 4 şi fig. 5).

Trebuie reţinut că o masă chistică renală ce prezintă nodul mural, perete gros şi creşterea densităţii postcontrast este o leziune "chirurgicală" şi trebuie tratată în acest fel cât mai repede după momentul diagnosticului.

CONCLUZII

Tomografia computerizată reprezintă metoda de elecţie utilizată pentru diferenţierea maselor renale chistice.

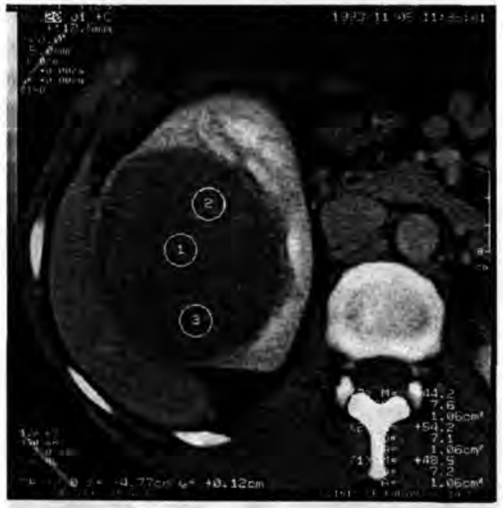


Fig. 3. Carcinom renal cu celule clare - formaţiunea chistică are perete gros (5 mm) ce îşi creşte densitatea după administrarea contrastului.

Diagnosticul pozitiv CT de cancer chistic este dificil, dar analiza atentă şi măsurarea densităţilor pre- şi postcontrast a calcificărilor, septurilor, grosimii pereţilor, nodulilor murali şi a conţinutului permit un diagnostic corect în majoritatea situaţiilor.

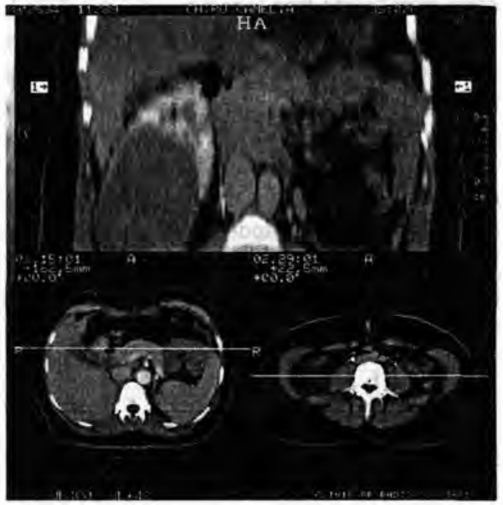


Fig. 4. Carcinom renal drept cu celule clare, aspect CT de masă chistică (densităţi lichidiene ce cresc după administrarea contrastului).

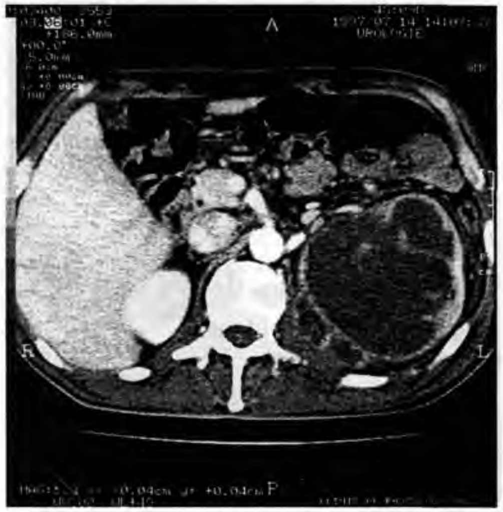


Fig. 5. Acelaşi caz, reconstrucţie în plan frontal.

BIBLIOGRAFIE

1. Aronson S., Frazier H.A., Baluch J.D., Cystic renal masses: usefulness of the Bosniak classification, *Urol Radiol*, 1991, 13, 83-90.
2. Bechtold R.E., Zagoria R.J., Imaging approach to staging of renal cell carcinoma, *Urol Clin N Am*, 1997, 24, 507-522.
3. Birnbaum B.A., Bosniak M.A., Megibow A.J., Lubat E., Gordon R.B., Observations on the growth of renal neoplasms, *Radiol*, 1990, 176, 695-701.
4. Bosniak M.A., Difficulties in classifying cystic lesions of the kidney, *Urol Radiol*, 1991, 12, 91-93.
5. Bosniak M.A., The current radiological approach to renal cysts, *Radiol*, 1996, 198, 1-10.
6. Curry N.S., Management of the indeterminate renal mass, in: *International Uroradiology '96*, eds. Willi U.V., Kenney Ph.J., Thomsen H.S., Ed. FADL Publishers, 1996, 87-92.
7. Dalla Palma L., Pozzi-Mucelli F., Di Donna A., Pozzi-Mucelli R.S., Cystic renal tumors: US and CT findings, *Urol Radiol*, 1990, 12, 67-73.
8. Hartman D.S., Radiologic-pathologic correlation: cystic tumors of the kidney, in: *6th European Symposium on Uroradiology*, Strasbourg, Ed. Guerbet, 1998, 7-9.
9. Hartman D.S., Renal cystic disease: current concepts and controversies, in: *Syllabus: a categorical course in genitourinary radiology*, eds. McClennan B.L., Ed. Radiological Society of North America, Oak Brook, 1994, 203-210.
10. Hartman D.S., Weatherby E., Laskin W.B., Cystic renal cell carcinoma: CT findings simulating a benign hyperdense cyst, *AJR*, 1992, 159, 1235-1237.
11. Helenon O., Denys A., Rotkopf L., Donissi M., Cornud F., Moreau J.F., Imagerie du cancer du rein de l'adulte, *Rev Prat*, 1992, 10, 1217-1230.
12. Ooi G.C., Sagar G., Lynch D., Arkell D.G., Ryam P.G., Cystic renal cell carcinoma: radiological features and clinico-pathological correlation, *Clin Radiol*, 1996, 51, 791-796.
13. Siegel C.L., McFarland E.G., Brink J.A., Fisher A.J., Humphrey P., Heiken J.P., CT of cystic renal masses: analysis of diagnostic performance and interobserver variation, *AJR*, 1997, 169, 813-818.
14. Talner L.B., Cystic diseases - variations on a theme, in: European Uroradiology '94, eds. Dalla Palma L., Thomsen H.S., Ed. FADL Publishers, 1994, 17-21.
15. Thomsen H.S., Levine E., Meilstrup J.W., Edgar M.A., Barth J.C., Hartman D.S., Renal cystic diseases, *Eur Radiol*, 1997, 7, 1267-1275.
16. Wilson T.E., Doelle E.A., Cohan R.H., Wojno K., Korobkin M., Cystic renal masses: a reevaluation of the usefulness of the Bosniak classification system, *Acta Radiol*, 1996, 3, 564-570.
17. Yamashita Y., Watanabe O., Miyazaki T., Yamamoto H., Harada M., Takahashi M., Cystic renal cell carcinoma: imaging findings with pathologic correlation, *Acta Radiol*, 1994, 35 (1), 19-24.

NOUTATE

AMFOTERICINA B POATE INDUCE DIABET INSIPID NEFROGEN LA COPIL

Un grup de autori americani au raportat cazul unui băiat de 12 ani care a dezvoltat poliurie şi polidipsie în perioada în care a primit tratament cu amfotericină B. Caracteristicile clinice şi de laborator au pledat pentru un diabet insipid nefrogen parţial. Au fost raportaţi mai mulţi pacienţi adulţi care au prezentat diabet insipid nefrogen indus de amfotericină B. Se pare că acest caz prezentat este primul de acest gen semnalat la copil dozele farmacologice de hormaon antidiuretic în asociere cu tratamentul diuretic au redus semnificativ poliuria şi au ameliorat simptomatologia asociată. Prin urmare, autorii propun acest tratament hormonal, alături de tratamentul diuretic dacă apar semne de diabet insipid nefrogen asociat terapiei cu amfotericină B (Hopp L., Bernardi J., Reeves G., Amphotericin B-induced partial nephrogenic diabetes insipidus in child, *Pediatr Nephrol*, 2001, 17, 594-597).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

STADIALIZAREA ŞI DIAGNOSTICUL URGENŢELOR HIPOTERMICE

L. Şorodoc[1], **D. Păduraru**[2], **M. Frasin**[1], **Beatrice Benchea**[1], **O. Petriş**[1], **Ileana Zaharia**[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica de Urgenţe Medicale
2 Disciplina de Anatomie

STAGING AND DIAGNOSIS IN ACCIDENTAL HYPOTHERMIA (Abstract): Core body temperature below 35^{0}C is defining arbitrarily hypothermia. There is no worldwide consensus concerning the staging and resuscitation strategies in such a vital emergency, not even in rewarming strategy. Accidental hypothermia has its own "survival chain", modifying some steps or the timing in the common cardiopulmonary resuscitation protocol, according to some particularities of the metabolism in such an accident. Taking into account the two major events during hypothermic conditions (ventricular fibrillation and coma), we have proposed a better borderline between the three severity classes, based on clinical, paraclinical and prognostic arguments. The interest in this special environmental emergency situation is coming not only from its incidence, but especially from its particular long time period in which the resuscitation maneuvers could be effective, so that a literature review mixed with our practical observations may be of didactical and legal benefit also. **Key words**: ACCIDENTAL HYPOTHERMIA, EMERGENCY, CRITICAL CARE.

Scăderea temperaturii corporale, consecinţă în special a factorilor de mediu în care a survenit accidentul, conferă situaţiei de urgenţă, particularităţi, de multe ori cu importanţă vitală. Toate etapele "lanţului de supravieţuire" beneficiază de elemente terapeutice şi de îngrijire caracteristice, în lipsa lor, diversele protocoale adaptate patologiei în cauză fiind ineficiente sau nocive.

Medicina de urgenţă tinde să dezvolte un limbaj profesional terapeutic şi gestual internaţional foarte strict, propunând protocoale medicale 'de intervenţie pentru cele mai diverse patologii de urgenţă. Deşi acest proces a început de peste 15 ani, cele două mari sisteme mondiale, franco-european şi anglo-american nu au încă pentru hipotermia generalizată, un asemenea îndreptar oficial, deşi preocupări şi încercări în acest domeniu au fost şi sunt numeroase. Nu există încă un protocol SFAR (Societé Française des Anéstesistes Réanimateurs) sau recomandare AHA (American Heart Association) asupra resuscitărilor cardio-pulmonare în hipotermiile generalizate. Necesitatea apariţiei unei asemenea reglementări este argumentată atât de considerente practice şi didactice, cât mai ales de implicaţiile juridice şi bioetice ale resuscitărilor în condiţii de hipotermie (6, 11).

La protocoalele cunoscute şi aplicate astăzi, în special cele ce vizează resuscitarea în caz de oprire cardiacă, se impun o serie de transformări şi precizări, uneori de fond, fără de care succesul terapeutic în caz de hipotermie generalizată este aproape imposibil.

Consultarea studiilor majore efectuate în ultimul deceniu asupra hipotermiei accidentale, precum şi situaţiile practice întâlnite în activitatea desfăşurată la SAMU/SMUR francez (Lyon, Grenoble) au catalizat ideea sublinierii pragmatice a unor gesturi şi terapii de urgenţă, capitale pentru resuscitarea în hipotermiile generalizate cu risc vital.

TABELUL I
Gradele hipotermiei

N. Deny, B. Marsigny 1992	Uşoară: 35^{0}C-34^{0}C	Moderată: 34^{0}C-30^{0}C	Severă: < 30 ^{0}C
L.P. Contineau etc. 1994	Uşoară: > 32 ^{0}C	Moderată: 32^{0}C-28^{0}C	Profundă: < 28^{0}C
J. Braun, H.M. Behre 1995	Gr. I: 37^{0}C-34^{0}C	Gr. II: 34^{0}C- 27^{0}C	Gr. III: < 27^{0}C
J.L. Jenkins etc. 1998	Uşoară: 35^{0}C-32^{0}C	Moderată: 32^{0}C-26^{0}C	Gravă: < 26^{0}C
K.J. Petty 1998	Uşoară: 35^{0}C-32^{0}C	Moderată: 32^{0}C-28^{0}C	Severă: < 28^{0}C
N. Clavier 1999	Minoră: 36^{0}C-35^{0}C	Moderată: 35^{0}C-30^{0}C	Profundă: < 30^{0}C

DEFINIŢII ŞI CLASIFICARE

Scăderea temperaturii centrale corporeale sub 35^{0}C, defineşte hipotermia generalizată (14). Clasificarea în trei grade este prezentă în cvasi-totalitatea studiilor importante, dar asupra denumirilor şi mai ales a limitelor de temperatură ale acestor 3 trepte, nu există un acord nici măcar între specialişti din aceeaşi ţară (tab. I.) (1, 4, 5, 9, 14).

O asemenea diversitate de puncte de vedere ne trimite în căutarea unor valori sau intervale de temperatură cu implicaţii vitale pentru pacient şi care ne obligă în acelaşi timp la adaptări ale protocolului de resuscitare. Astfel, două consecinţe ale hipotermiei se detaşează prin gravitate: **coma** şi **fibrilaţia ventriculară**. Zona de apariţie a acestora este 28^{0}C-30^{0}C, putând fi extinsă până la 26^{0}C-32^{0}C. Considerăm acest interval ca definitoriu pentru "hipotermia gravă", dar cu încă bun potenţial de recuperare (în servicii specializate). Coborârea dincolo de această limită (<26^{0}C), scade exponenţial şansele de resuscitare şi recuperare "ad integrum", de aceea, termenul de "hipotermie profundă" pare a fi optim, evitând apelativul de "hipotermie depăşită", întrucât au fost comunicate cazuri cu recuperare deplină şi de la temperatura centrală de 13,7^{0}C (8). Pentru zona 35^{0}C-32^{0}C, termenului de "hipotermie uşoară", chiar dacă are o serie de argumente logico-semantice, îi preferăm pe cel de "hipotermie moderată", sau medie, rezervând denumirea de "hipotermie uşoară", sau "de graniţă" temperaturilor cuprinse între 37^{0}C-35^{0}C (stare nefiziologică), chiar dacă acestea nu sunt cuprinse în definiţia clasică a hipotermiei.

Din punct de vedere al triajului în caz de aflux, noţiune specifică medicinei de urgenţă şi catastrofă, hipotermia moderată este urgenţă relativă, cu risc evolutiv grav în lipsa unor măsuri minime de reâncălzire pasivă (urgenţă potenţială), în timp ce hipotermia gravă şi majoră sunt urgenţe absolute (tab. II) (1, 3).

CAUZE ŞI FRECVENŢĂ

Parametrul cel mai important în mecanismele de producere ale hipotermiei accidentale este durata de expunere la temperaturi coborâte, nu întotdeauna sub 0^{0}C. Trebuie reţinut că temperatura corporală nu scade niciodată sub temperatura mediului ambiant, dar atunci când procesele de termogeneză sunt depăşite, tinde către aceasta (7). O situaţie particulară o constituie imersia în apă, care provoacă o foarte rapidă pierdere de temperatură, conductivitatea termică a apei fiind de 20-30 de ori mai mare decât a aerului (17).

Situaţiile de urgenţă hipotermică recunosc multiple cauze, în care, la temperatura scăzută a mediului ambiant se adaugă uneori cauze predispozante, dintre cele mai diverse. La persoanele "sănătoase", condiţiile vitrege de mediu ocupă primul loc: avalanşe, înzăpeziri, intemperii în mediu montan (chiar

TABELUL II

Gradele de urgenţă ale hipotermiilor accidentale generalizate

URGENŢĂ RELATIVĂ	Hipotermia moderată (35^{0}C - 32^{0}C)
URGENŢĂ ABSOLUTĂ	Hipotermia gravă (32^{0}C - 26^{0}C) Hipotermia profundă (< 26^{0}C)

TABELUL III

Hipotermiile generalizate - circumstanţe de apariţie

HIPOTERMIILE GENERALIZATE: CIRCUMSTANŢE DE APARIŢIE	
I. Hipotermiile accidentale (expunere la frig) Accidente prin imersie: Naufragii Inundaţii Accidente în mediu montan sau iarna: Avalanşe Ninsori - Înzăpeziri Accidente de teleferic Accidente în atmosferă înaltă: Accidente de avion * SITUAŢII PREDISPOZANTE: Alcoolism Nou-născut (termoreglare imatură) Bătrâni (termoreglare diminuată) Persoane fără cămin Malnutriţie Droguri psihotrope	II. Hipotermiile non-accidentale (secundare) A) Induse de o altă patologie: Hipotiroidie Insuficienţă hipofizară Şoc infecţios Arsuri grave B) Hipotermii toxice: Alcoolism acut (vasodilataţie, depresia SNC) Anestezie generală (vasodilataţie) Analgezice centrale Barbiturice - perturbă sistemul termoreglator central Tranchilizante Oxid de carbon

şi vara), naufragii, accidente de avion, inundaţii, accidente de teleferic, încarcerări etc. şi dramatismul acestor catastrofe uneori, tinde să monopolizeze imaginea urgenţelor hipotermice (1, 14). Cele mai întâlnite situaţii cărora trebuie să le facă faţă serviciile specializate sunt legate de o serie de factori predispozanţi, sau de risc, care implică fie pierderea inadecvată, fie producerea insuficientă de căldură: vârsta înaintată (> 65 de ani), alcoolismul, malnutriţia, afecţiunile psihice, medicaţia neuroleptică, hipotiroidismul, coma, lipsa unui cămin (tab. III).

N. Deny şi B. Marsigny (5), luând în calcul răspunsul termoreglator al hipotermicului, utilizează termenii de "hipotermie cu apărare maximală" (a) şi "hipotermie cu apărare minimală" (b).

a) În prima situaţie, mecanismele de termoreglare sunt încă operaţionale, dar copleşite de intensitatea sau/şi durata de expunere la frig. Există în aceste cazuri o fază de "luptă" şi o fază de "epuizare", ajungând ca organismul să se comporte în final ca un corp inert, cu tendinţă de a echilibra propria sa temperatură cu cea a mediului ambiant.

b) În cazurile grupate sub denumirea de "hipotermii cu apărare minimală", temperatura ambiantă nu poate fi incriminată în determinismul situaţiei de urgenţă (este la valori cărora o persoană sănătoasă le poate face faţă prin termoreglarea fiziologică). Este aşa numita "hipotermie la temperatură normală". Dereglările aparţin uneia din buclele termoreglatoare. Astfel de situaţii se întâlnesc în intoxicaţii medicamentoase (de ex.: neuroleptice), hipotermia marilor arşi, hipotermia paradoxală a unor stări septice, comele hipofizare sau hipotiroidiene etc. În aceste cazuri, factorii citaţi nu reprezintă doar stări predispozante pentru o hipotermie accidentală (prin frig), ci devin singurii determinanţi ai unei hipotermii de obicei grave, cu prognostic vital foarte sever (tab. III).

METABOLISMUL BAZAL ÎN HIPOTERMIE

Generarea de căldură are loc în multiple ţesuturi, dar un loc aparte îl ocupă cel muscular. Pierderile au loc prin iradiere (55%), evaporare (5% pe cale respiratorie, 20% prin piele), conducţie (15%) şi convecţie (5%). Rolul de centru al termoreglării este atribuit hipotalamusului preoptic şi posterior. Receptorii cutanaţi pentru frig (Krause) generează semnale transmise pe calea spinotalamică laterală până la nucleii preoptici, aflaţi în conexiuni complexe cu ariile posterioare hipotalamice, de unde pornesc comenzi stimulatoare pe căile extrapiramidale (termen considerat impropriu astăzi, dar încă utilizat) şi pentru sistemul nervos vegetativ simpatic. Efectele sunt creşterea tonusului muscular, apariţia tremurăturilor şi vasoconstricţia (2, 14). Ca urmare, metabolismul bazal (MB) creşte de la 40-60 kcal/h, până la maxim 300 kcal/h. Pe măsură ce temperatura mediului intern scade, mecanismele compesatorii de creştere a producţiei de căldură şi limitare a pierderilor sunt depăşite. În condiţii de hipotermie gravă, la 30^{0}C, MB atinge aproximativ jumătate din valoarea sa la 37^{0}C (1,15,16).

ASPECTE CLINICE ŞI DIAGNOSTICE

Măsurarea temperaturii centrale (măsură de urgenţă ce aparţine bilanţului iniţial). Termometrele uzuale nu permit măsurători sub 35^{0}C, de aici necesitatea existenţei în trusele de intervenţie medicalizată mobilă şi în serviciile de primire urgenţe a unor termometre hipotermice fie rectale, fie timpanale, capabile de a înregistra până la 15^{0}C. Măsurătoarea rectală oferă o apreciere generală asupra temperaturii abdominale, cea timpanală o mai bună corelare cu temperatura cerebrală, în timp ce sonda esofagienă apreciază mai exact temperatura cardiacă, dar prezintă riscul de a provoca fibrilaţia ventriculară (1). Fiziologic, homeotermia nu este prezentă decât în,,nucleul central" al corpului uman, aproximativ 80% din masa corporală. Ceea ce-l înconjură, exteriorul acestui miez se comportă mai degrabă poikiloterm, fiind sediul schimburilor de căldură cu mediul ambiant (5, 14).

I. **Hipotermia moderată** (32^{0}C - 35^{0}C) (termogeneză intensă - faza de "luptă")

Semne generale: *Frison* (generalizat, intens - semnul cel mai spectacular). *Piele rece, palidă* (vasoconstricţie intensă), *hipoestezică.*

Semne neuro-psihice (degradarea treptată a stării de conştienţă): *Confuzie. Dezorientare. Indiferenţă.*

Semne cardio-vasculare: *Tulburări de excitabilitate* (extrasistole) - favorizate de inhibiţia activităţii sinusale, cu activarea unor focare ectopice atriale, joncţionale sau mai frecvent, ventriculare.

Semne respiratorii: *Tahipnee* iniţială, ce va evolua spre depresie respiratorie.

II. **Hipotermia gravă** (26^{0}C - 32^{0}C) (la 30^{0}C - 32^{0}C, "frisonul a fost depăşit")

Semne generale: *Hipertonie difuză, rigiditate musculară. Piele marmorată* sau cianotică, rece, hipoestezie generalizată.

Semne neuro-psihice: *Reflexe diminuate. Pupile slab reactive*, apoi midriază. *Dizartrie. Ataxie. Senzaţie paradoxală de cald* ("paradoxical undressing"). *Comă* (între 28^{0}C - 30^{0}C), uneori cu traseu EEG izoelectric.

Semne cardio-vasculare (dictează gravitatea şi prognosticul pacientului): *Bradicardie*, iniţial sinusală (de regulă insensibilă la atropină), sub 30/min în cursul comei. *Tulburări de conducere* (alungiri ale PR, QT, QRS). Apariţia „*undei J - Osborn*" (croşetare a porţiunii descendente a undei R la joncţiunea cu segmentul ST, în special în derivaţiile DII, V_3, V_4), evocatoare a hipotermiei (< 30^{0}C), dar nespecifică. *Fibrilaţie ventriculară* (la temperaturi sub 28^{0}C), rezistentă la terapia electrică. *Hipotensiune marcată* (TAs < 80 mm Hg).

Semne respiratorii: *Bradipnee* (< 10/min), cu hipoventilaţie. Dispariţia reflexului de tuse. Perioade de apnee.

Anomalii biologice: Creşterea vâscozităţii sângelui, deshidratare, *hemoconcentraţie* (hematocrit, uree crescute), cu risc de tromboze. *Diureză de frig*, edem intracelular. *Hiperglicemie* (alterarea secreţiei şi a eficacităţii insulinice). *Hipokaliemie* (kaliureză şi transfer al K^+ prin membranele musculare) - în absenţa unor traumatisme sau a rabdomiolizei. *Hiperamilazemie* (reacţie pancreatică de stress). *Scăderea* PaO_2 (hipoventilaţie alveolară, scăderea complianţei prin alterarea surfactantului, creşterea spaţiului mort, scăderea difuziunii alveolo-capilare, abolirea activităţii ciliare, deplasarea la stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei). *Hipercapnie* variabilă (2 fenomene acţionează opus: scăderea MB determină scăderea producţiei de CO_2, dar pe de altă parte, hipoventilaţia şi scăderea difuziunii alveolo-capilare, determină creşterea $PaCO_2$, pe măsură ce temperatura scade). *pH-ul scade* cu 0,0147 pentru fiecare grad sub 37^{0}C (creşterea valorii bicarbonaţilor prin scăderea ionizării proteinelor).

În concluzie, în cursul hipotermiilor cu apărare maximală (accidentale), o alcaloză ventilatorie precede acidoza iniţial metabolică, apoi mixtă. În hipotermiile cu apărare minimală, acidoza mixtă apare de la început.

III. **Hipotermia profundă** (< 26^{0}C)

- *Comă* profundă. *Midriază.*
- *Rigiditate*, contractură musculară pînă la opistotonus.
- *Fibrilaţie ventriculară* cu unde mici. *Asistolie* (15^{0}C-19^{0}C).
- *Apnee* (18^{0}C-20^{0}C)

Succesiunea etapelor de diagnostic ("timing"). Realizarea investigaţiilor biologice şi electro-imagistice nu constituie o urgenţă. Diagnosticul pozitiv este clinic, relevat şi de circumstanţele accidentale, doar termometrizarea rectală sau timpanală fiind necesară încă din primele momente. Dacă este posibil, înregistrarea unei ECG, eventual monitorizarea continuă este benefică pentru supravegherea evoluţiei sub tratament (13, 14).

În etapele ulterioare, în spital, se realizează hemograma, ureea sangvină, glicemia, ionograma, creatinemia, amilazemia, testele hepatice şi gazele sangvine, eventual dozări toxicologice, tiroidiene, cortisol seric. Hipotermiile grave şi profunde impun examene radiologice (toracice, coloană cervicală, bazin) şi imagistice cerebrale (CT, RMN), pentru depistarea unor eventuale traumatisme asociate.

Elemente diagnostice cu valoare prognostică. Spre deosebire de majoritatea situaţiilor de urgenţă cu risc vital major, fibrilaţia ventriculară, asistolia, coma, midriaza fixă sau apneea, nu au aceeaşi semnificaţie gravissimă în hipotermiile accidentale. Toleranţa crescută la anoxie, în special cerebrală, indusă de scăderea temperaturii centrale, alungeşte considerabil intervalul de timp până la apariţia morţii celulare, permiţând un efort de resuscitare prelungit, axat în special pe reîncălzirea centrală (12). Starea de moarte aparentă nu trebuie să oprească manevrele de resuscitare, până la obţinerea normotermiei. Leziunile traumatice asociate, în special politraumatismele sunt generatoare de prognostic rezervat, indiferent de gradul hipotermiei (10).

Dintre anomaliile biologice, doar *kaliemia iniţială* posedă un interes prognostic cert (1). Valori peste 10 mmol/l reprezintă un indicator de maximă gravitate, supravieţuirea în astfel de situaţii fiind o excepţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Carli P., Petit P., Wilkening M., Freysz M., Gueugniaud P.Y., Barriot P., Rozenberg A., Louiville Y., Réanimation des arrets cardio-respiratoires de l'adulte, *Ann Fr Anesth Reanim*, 1994, 13 (2), 876-887.
2. Castellani J.W., Young A.J., Kain J.E., Rouse A., Sawka M.N., Thermoregulation during cold exposure: effects of prior exercise, *J Appl Physiol*, 1999, 87 (1), 247-252.
3. Christensen E.D., Lacsina E.Q., Mountaineering fatalities on Mount Rainier, Washington, 1977-1997: autopsy and investigative findings, *Am J Forensic Med Pathol*, 1999, 20 (2), 173-179.
4. Clavier N., Rôle protecteur de l'hypothermie dans l'ischémie cérebrale, *Ann Fr Anesth Réanim*, 1999, 18 (2), 593-598.
5. Deny N., Marsigny B., Hypothermies accidentelles, in: *Urgences Médico-Chirurgicales de l'Adulte*, eds. Carli P., Riou B., Ed. Arnette, Paris, 1992, 671-676.
6. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees. American Heart Association. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care in special resuscitation situations, *JAMA*, 1992, 268 (4), 2242-2250.
7. Fornes P., *Le Concours Medical Internat*, 2000, Paris, 233-235.
8. Gilbert M., Busund R., Skagseth A., Nilsen A.P., Solbo J.P., Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7^{0}C with circulatory arrest, *Lancet*, 2000, 355 (8231), 375-376.
9. Jenkins J.L., Loscalzo J., Braen G.R., *Médecine d'urgence*, Ed. Masson, Paris, 1998.
10. Jurkovich G.J., Greiser W.B., Luterman A., Curreri P.W., Hypothermia in traumatisms: an omnious predictor of survivor, *J Trauma*, 1988, 24 (4), 882-888.
11. Kloeck W.G., Cummins R.O., Chamberlain D., Bosaert L., Callanan V., Carli P., Connolly B., Ornato J.P., Sanders A., Steen P., Special resuscitation conditions an advisory statement from the international liaison committee on resuscitation, *Circulation*, 1997, 95 (3), 2196-2210.
12. Kulkarni R.G., Thomas S.H., Severe accidental hypothermia: the need for prolonged aggressive resuscitative efforts, *Prehosp Emerg Care*, 1999, 12 (3), 254-259.
13. McGowan J., Management of hypothermias in adults, *Nurs Crit Care*, 1999, 4 (2), 59-62.
14. Petty K.J., Hypothermia, in: *Harrison's Principles of Internal Medicine-14th ed CD-ROM*, Ed. McGraw-Hill, 1998.
15. Plesnila N., Muller E., Ringel F., Peters J., Baethmann A., Glial cell swelling-effect of hypothermia, *Acta Neurochir Suppl*, 1999, 73 (4), 63-66.
16. Takasu A., Carrillo P., Stezoski S.W., Safar P., Tisherman S.A., Mild or moderate hypothermia but not increased oxygen breathing prolongs survival during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats, with monitoring of visceral dysoxia, *Crit Care Med*, 1999, 27 (8), 1557-1564.
17. Tipton M., Eglin C., Gennser M., Golden F., Immersion deaths and deterioration in swimming performance in cold water, *Lancet*, 1999, 354 (9179), 626-629.

NOUTATE

DENSITATEA OSOASĂ ŞI RISCUL NEOPLASMULUI MAMAR

Densitatea osoasă ar putea fi un bun predictor al riscului de neoplasm mamar la femeia în vârstă, raportează o echipă de cercetători ai Centrului Medical Universitar Pittsburgh. Femeile despistate cu hiperdensitate osoasă la cel puţin 3 nivele ar avea un risc de trei ori mai mare de a dezvolta neoplasm mamar, decât femeile cu densitate osoasă diminuată. Studiul a urmărit 8905 femei cu vârsta de peste 65 de ani, aproape 7 ani, şi s-au făcut determinări periodice ale densităţii osoase la cel puţin 3 nivele. S-a constatat că pacientele cu valori ridicate ale densităţii osoase au avut un risc de 2,7 ori mai mare de a dezvolta carcinom mamar, decât cele cu valori diminuate. Explicaţile posibile vizează, în primul rând, dezechilibre ale hormonilor estrogenici şi receptorilor lor dar se studiază şi alte ipoteze (Vastag B., Bone density predicts breast cancer, *JAMA*, 2001, 286, 3, 295-297).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

STABILIREA RELAŢIEI IDEALE MEDIC STOMATOLOG-PACIENT ÎN DECIZIILE TERAPEUTICE

Cătălina Morăraşu, Mihaela Brînză, Corina Bortă, G. Morăraşu, Oana Rogojină, Adriana Albert
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina Reabilitare Orală Complexă şi Ergonomie

ESTABLISHING THE IDEAL RELATIONSHIP BETWEEN THE DENTIST AND THE PATIENT DURING THERAPEUTICAL DECISIONS (Abstract): When it is regarded from the marketing and the management point of view, the relationship between the dentist and the patient can be theoretically superposed over the relationship between a professional and his client. The essence of this kind of relationship is to reveal to the client aspects that can not be achieved without the help of a professional. The accomplishment of these goals implies that both persons (the client and the professional) make decisions. The aim of this study is to observe and analyze the decisional capacity and how this can affect the relationship between the dentist and his patient. **Key words**: RELATIONSHIP, DECISION MAKING, RELATIONSHIP MODELS

Privită prin prisma aspectelor de management şi de marketing, relaţia medic stomatolog-pacient poate fi teoretic superpozabilă relaţiei dintre un profesionist şi "clientul" său. Esenţa relaţiei dintre un profesionist şi client este aducerea unor anumite valori pentru client şi a căror realizare nu poate fi obţinută fără experienţa profesionistului. Realizarea lor presupune ca ambele persoane implicate să ia anumite decizii, fiind important de studiat rolul pe care îl au cei doi membri ai echipei în luarea deciziilor terapeutice. Capacitatea decizională şi modul în care aceasta influenţează relaţia medic stomatolog-pacient reprezinta tema studiului de faţă.

Pornind de la ideea că nu toţi pacienţii sunt capabili de a participa la luarea deciziilor în ceea ce priveşte un tratament corect stomatologic s-a încercat identificarea unui model ideal relaţional medic-pacient care să permită atingerea scopului propus. Pacienţii incapabili decizional sunt consideraţi copiii şi persoanele tarate sau retardate. Este important să ne întrebăm atât de ce are nevoie o persoana pentru a fi capabilă să participe la luarea deciziilor de tratament cât şi ce probleme justifică îndoiala medicului asupra acestor capacităţi. Este de asemenea necesar să ne întrebăm care poate fi relaţia unui medic cu un pacient cu asemenea deficit decizional, fie ca această capacitate este parţial afectată fie el nu poate deloc participa la luarea acestor decizii. Des utilizat este termenul de competenţă care, din păcate, are un important sens tehnic al cărui echivalent în justiţie este diferit de sensul comun. Astfel se consideră că orice persoană ce ajunge la vârsta adultă este competentă, aceasta putând lua decizii iar acţiunile sale sunt considerate legale până când persoana este declarată incompetentă de către un juriu. Similar o persoană în vârsta de 17 ani este considerată un copil şi implicit este incapabilă de a lua decizii. Astfel utilizarea termenului de competenţă poate crea confuzii, înlocuindu-se cu termenul de capacitate.

Capacitatea decizională va fi privită din trei perspective :

- relaţia medic-pacient şi importanţa celor doi în luarea deciziilor, examinată comparativ
- este justificată moral intervenţia medicului în autonomia decizională a pacientului, chiar dacă acest lucru este spre binele său ?
- relaţia medic-pacient este centrată pe standardele morale ale adevărului şi al principiului legal al consimţământului după ce pacientul a fost informat.

Cele mai importante modele relaţionale sunt :

- modelul medical (profesional) ;
- modelul agent ;
- modelul comercial ;
- modelul interactiv.

MODELUL MEDICAL (PROFESIONAL)

În acest tip de model baza este dată de experienţa medicului şi de lipsa de experienţă a pacientului. Medicul are posibilitatea de a întelege şi a explica pacientului condiţiile existente la nivelul cavităţii orale, de a prevedea diferitele evoluţii în funcţie de circumstanţe şi de a interveni terapeutic sau prin alte forme de îngrijire pentru binele pacientului. Pacientul în acest tipar de model relaţional nu are nici un fel de cunoştinţe sau experienţe, teoretice sau practice. În consecinţă, în toate aspectele terapeutice, rolul decizional îi revine medicului iar pacientului îi revine rolul de "pacient".

Sursa experienţei medicului este profesia, comunitatea medicilor stomatologi ce menţin şi ridică standardul cunoştinţelor teoretice şi practice. Profesia este aceea care pregăteşte şi certifică dacă practicianul este calificat sau nu pentru desfăşurarea ei. Aceasta determină comportamentul medicului faţă de pacienţi, iar atunci când este acceptat ca practician el acceptă şi obligaţiile impuse de profesie.

Necesităţile de tratament ale pacientului au o semnificaţie morală profundă în acest tipar de relaţie, deoarece acestea permit existenta profesiei, iar răspunsul la ele reprezintă fundamentul moral al angajamentului luat de fiecare medic.

Deoarece deciziile terapeutice sunt luate doar de medic, există o importantă implicaţie morală, eşecul acestui tip de relaţie datorându-se nerespectării autonomiei decizionale a pacientului, pacienţii fiind trataţi ca persoane incapabile de a lua decizii. Apărătorii modelului medical susţin că puterea decizională trebuie sa fie a medicului.

Aspectul etic al acestui tipar nu corespunde cerinţelor actuale.

MODELUL AGENT

Este un tip de relaţie medic-pacient care inversează rolul pacientului din primul model. Deciziile terapeutice sunt luate de pacient, medicul fiind doar cel care îşi pune la dispoziţie toate cunoştinţele teoretice şi practice ; datoria medicului este de a răspunde cât mai eficient posibil la cerinţele şi dorinţele pacientului. Medicul se comportă ca un vânzător faţă de pacient.

Acest model nu este des întalnit în stomatologie, datorită reprezentării greşite a angajamentelor etice profesionale. Presupune o părere proprie a pacientului despre binele personal, care este important în deciziile terapeutice, el fiind singurul care ştie cum ar trebui să se comporte medicul.

MODELUL COMERCIAL

Slăbiciunile primelor două relaţii au impus apariţia acestui model, conform căruia pacientul este într-adevar cel care ia decizii în legatură cu propria sănătate (contrastând cu modelul medical), dar şi medicul este participant la decizii după propriile valori şi nu la cerinţa pacientului ca în modelul agent. Se spune că acest model ar fi ideal, dar specialiştii au constatat că acest tip relaţional este mult mai problematic. Astfel, el se supune legilor cererii şi ofertei, contravenind total profesiei medicale şi din punctul nostru de vedere nu poate fi acceptat. Suntem însă

de acord că exista o latură comercială care nu trebuie neglijată.

MODELUL INTERACTIV

În acest tipar relațional atât medicul cât și pacientul sunt egali în parteneriatul decizional din trei puncte de vedere:

- participă ca alegatori ce deservesc cealaltă parte;
- fiecare partener are ca urmare a experienței un set de valori după care încearcă să se ghideze. Astfel, fiecare este obligat să respecte ceea ce consideră celalalt ca fiind corect;
- fiecare este capabil decizional în ceea ce privește sănătatea orală a pacientului, acest lucru realizându-se prin comunicare și cooperare mutuală. Medicul are experiența și cunoștințele necesare pentru a restabili autonomia pierdută a pacientului, iar pacientul are întelegerea dată de propriile valori și priorități fără de care decizia de a accepta intervenția unui profesionist nu este corect justificată.

Spre deosebire de modelul medical acest tipar nu oferă pacientului doar simpla asumare a deciziilor. Competiția existentă în celalalte modele este înlocuită de colaborare, medicul fiind capabil să se angajeze în sporirea capacității decizionale a pacientului.

Egalitatea existentă în modelul interactiv este revendicată în mod proporțional derivând din valorile de autonomie ale pacientului și din faptul că atât timpul cât și viața lui sunt afectate, medicul fiind cel care, cu ajutorul propriei experiențe și cu valorile morale ale profesiei de stomatolog poate reda sau crește controlul asupra trupului și vieții pacientului.

Situația ideală nu este întotdeauna realizată fie din cauza limitării participării pacientului, fie medicul cât și pacientul nu au reușit să creeze o relație interactivă spre care să țintescă

CONCLUZII

Modelul interactiv reprezintă idealul relațional deși practica ne oferă uneori posibilitatea existenței și a celorlalte modele relaționale.

Nu suntem de acord că participarea poate fii egală în decizia terapeutică, nu întotdeauna pacientul având cunoștintele necesare acestui lucru, dar acesta este consultat și își exprimă părerea.

Medicul stomatolog vine cu argumentele profesionale medicale, decizia diagnostică și terapeutică îi aparțin, la fel ca și responsabilitatea actului medical prestat.

BIBLIOGRAFIE

1. Allport G.W., *Structura și dezvoltarea personalității*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1991, 231-262.
2. Brânzei P., Boișteanu P., Chiriță R., *Elemente de semiologie psihiatrică și psihodiagnostic*, Ed. Psihomnia, Iași, 1995, 33-62.
3. Burlui V., Morărașu C., *Ergonomie stomatologică*, Ed. Apollonia, Iași, 1997, 135-155.
4. Iamandescu I. B., *Psihologia medicală*, Ed. Infomedica, București, 1997, 149-180.
5. Maxim A., Balan A., Păsăreanu M., *Stomatologie comportamentală pediatrică*, Ed. Contact Internațional, Iași, 1998, 125-144.
6. Stelea O., Stelea L., Importanța dialogului medic-pacient în asigurarea succesului terapeutic, Comunicare, Zilele Sf. Apollonia, Iași, 1994.
7. Șelaru M., *Polivalența condiției umane. Structuri temperamentale*, Ed. Dosoftei, Iași, 1996, 233-256.
8. Zlate M., *Eul și personalitatea*, Ed. Trei, București, 1999, 175-189.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași - 2002 - vol. 106, nr. 1

HEPATITIS C VIRUS SEROTYPES IN ROMANIAN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND CIRRHOSIS

Luminița Smaranda Iancu[1], G. I. Pandele[2], C. Stanciu[3], V. Luca[4]
University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" Iași
School of Medicine
1 Discipline of Microbiology
2 IVth Medical Clinic
3 IIth Medical Clinic Gastroenterology
4 Discipline of Infectious Diseases

HEPATITIS C VIRUS SEROTYPES IN ROMANIAN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND CIRRHOSIS (Abstract): **Objectives** - to determine the prevalence of hepatitis C virus (HCV) serotypes in Romanian patients with chronic hepatitis infections and the association between them and disease's severity. **Patients and methods** - anti-HCV antibodies were first investigated by an indirect ELISA (Murex IIIrd generation). From 55 patients positive for anti-HCV, 22 patients (11 female and 11 male) with chronic active hepatitis (CAH - 6 cases), chronic persistent hepatitis (CPH - 11 cases) and cirrhosis (C - 5 cases) were tested for HCV serotypes using an indirect ELISA (Murex HCV Serotypes 1-6 Assay). The average age for the selected group was 47.2 years (range 27 ÷ 68). **Results** - in the first study from our region concerning this subject we have found the following serotypes distribution: serotype 1 - 68.18% (6/11 - CPH; 4/6 - CAH; 5/5 - C); serotypes 2, 3, 4, and 6 - 4.54% for each of them (all were CPH cases); untypable - 13.65% (2 with CAH and 1 CPH respectively). **Conclusions**: (1) The serotpye 1 seems to be predominant in our region in patients with chronic HCV infections and it is associated with the most severe cases. (2) The diversity of serotypes is higher compared with previous study group results (e.g. in haemodialized patients the serotype 1 was determined in almost 100% cases - unpublished data). (3) Untypable strains (13.65%) require the sequence analysis for HCV genome characterization. **Key words**: HCV, CHRONIC HEPATITIS, CIRRHOSIS, SEROTYPES

The hepatitis C virus (HCV) infection is the most common type of chronic hepatitis in the developed country. Chronic hepatitis impairs health- related quality of life, and natural history studies suggested that progression to chronic hepatitis occurs in around 70-80% of patients and progression to cirrhosis in at least 25% of patients with chronic diseases. After development of cirrhosis, hepatocellular carcinoma occurs in 2% to5% of these patients each year (4, 10).

Interferon alpha monotherapy, combination of interferon with ribavirin, and pegylated interferon therapy are the main treatments shown to be effective for chronic hepatitis C. The most promising treatment is pegilated IFN. The efficiency of treatment is different according with HCV genotypes and RNA/HCV blood level. There are 6 major serotypes with more than 90 subtypes (10). The most important factors associated with favorable response to IFN therapy are low pretreatment serum RNA/HCV level, HCV genotypes 2 and 3, and absence of cirrhosis or significant fibrosis.

In the lack of biological molecular methods (RT-PCR) for RNA/HCV presence and serum level the serotyping methods remains the best methods that we can used for HCV characterization and treatment predictive value.

The aim of our study is to investigate the HCV serotypes circulating in Romania and the association between them and disease's severity.

PATIENTS AND METHODS

Our study group consisted of 55 patients admitted in three medical units from Iasi between March 1997 and June 1998. From 55 patients with chronic hepatitis and cirrhosis and positive for anti-HCV antibodies, 22 patients (11 female and 11 male) with chronic active hepatitis (CAH - 6 cases), chronic persistent hepatitis (CPH - 11 cases) and cirrhosis (C -5 cases) were randomized tested for HCV serotypes (fig. 1). The average age for the selected group was 47.2 years (range 27 ÷ 68 years).

Anti-HCV antibodies presence was first investigated by an indirect ELISA (Murex Diagnosis - IIIrd generation) and the serotype was determined by in indirect ELISA (Murex HCV Serotypes 1-6 Assay).

RESULTS

In the study group we have found the following serotypes distribution:

- serotype 1 - 15 patients, 68.18% respectively; the patients case distribution according with their clinical stage was: 6/11 - CPH, 4/6 - CAH and 5/5 - C;
- serotypes 2, 3, 4 and 6 - 4.54% for each of them (all were CPH cases);
- untypable - 3 serum - 13.65% (2 from patients with CAH and 1 from CPH case) (fig. 2).

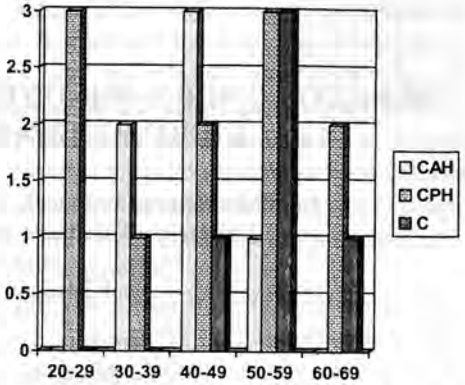


Fig. 1: The patient age group distribution according with their diagnosis

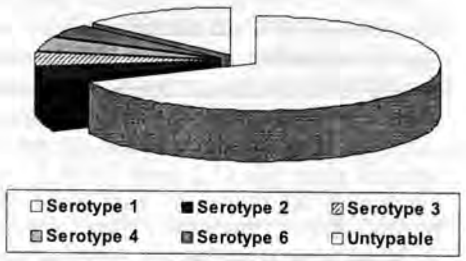


Fig. 2: HCV serotypes distribution

DISCUSSIONS

The majority of methods developed to investigate the HCV serotypes distribution use the biological molecular procedures (e.g. Polymerase Chain reaction - PCR; Restriction Fragment Length Polymorphism - RFLP; Reverse hybridization - RH). In the lack of a specialized laboratory in our region we used a serotyping assay that allowed the identification of major serotypes 1 to 6. With this assay we classified 86.35% of all patients; our results are similar from this point of view with Bhatacherjee and coworkers results (2).

Genotypes distribution is different worldwide: 1a and 1b are the most common types in the United States, genotype 1b is the most prevalent viral species found in Japan, genotype 3 is highly prevalent in India, genotype 4 and 5 are predominantly in Egypt and South Africa respectively (1, 8, 10).

In Romania, where the prevalence of anti-HCV, before blood screening, was 4.5% (4), the lack of data concerning the serotypes distribution can be explained by the high price of tests.

The major serotypes in our study group was type 1 (68.18%), predominantly associated with CAH (4/6 patients and cirrhosis (5/5 cases) (fig. 2). Even in a low percent (one case for each, 4.54 %), other serotypes were identified: 2, 3, 4, and 6, all from patients with CPH. Untypable serotypes were identified in three patients: 2 with CAH and 1 with CPH. All patients were infected with only one serotype; indeed, the highest proportion of patients infected with two or more serotypes are hemophiliacs and we have no such a patients in our study group (3). It is obvious that the major circulating serotpye in Romania, according with these results and other unpublished data, is 1 (1b respectively), very well known as unresponsive at IFN treatment. The Murex ELISA 1-6 Assay has no ability to detect subtype and probably our patients belong to the 1b subtypes, predominantly reported in our country.

Even it is an expensive test and the serotypes methods have a lower sensitivity by comparison to PCR-based methods, this test remains the best that we can use in the lack of biological methods.

Hepatitis C serotypes do not appear to affect the rate of disease progression. Serotype is however, a predictor of response to therapy (5). Patients with serotypes 2 or 3 are more likely to respond to therapy, and, based on published data, may be treated with combination interferon and ribavirin for a 6-month course (7). By contrast, patients infected with HCV serotypes 1 and 4 are less likely to respond to therapy and should be treated with combination interferon and ribavirin therapy for 1 year. Genotyping should be carried out in all patients with hepatitis C for whom treatment is being considered. Obtaining the results of genotype testing can allow a more cost-effective approach to therapy (9).

CONCLUSIONS

The serotpye 1 seems to be predominantly in our region in patients with chronic HCV infections and it is associated with the most severe cases.

The diversity of serotypes is bigger compared with previous study group results (e.g. in haemodialized patients the serotype 1 was determined in almost 100% cases - unpublished data).

Untypable strains (13.65%) require the sequence analysis for HCV genome characterization.

REFERENCES

1. Alter M. et al., The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1998 through 1994, *N Engl J Med*, 1999, 341, 556- 562.
2. Bhattacherjee V., Prescott L.E., Pike I. et al., Use of NS-4 peptides to identify type-specific antibody to hepatitis C virus genotypes 1, 2, 3, 4, 5 and 6, *J Clin Virol*, 1997, 76, 1737-1748.
3. Keefe E.B., Hepatitis C: current and future treatment, *Infect Med*, 2000, 17 (9), 603-613.
4. Iancu L.S., Apetrei C., Duca M., Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in blood donors in Moldavia (North-East) Romania, *Hepatol Rapid Lit Rev*, 1994, 24, 8, VIII-IX.
5. McHutchinson J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. el al., Interferon 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis, *N Engl J Med,* 1998, 339, 1485-1495.
6. Martinot-Peignoux M., Marcellin P., Pouteau M. et al., Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotypes are the main and independent prognoditc factors of sustained response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C., *Hepatol*, 1995, 22, 1050-1056.
7. Poynard T., Marcellin P., Lee S. et al., Randomized trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus, *Lancet*, 1998, 352, 1426-1432.

8. Valliammai T., Thyagarajan S.P., Zuckerman A.J., Harrison T.J: Diversity of genotypes of hepatitis C virus isolated in southern India, *J Gen Virol*, 1995, 76, 711-716.
9. Wong J., Poynard T., Ling M. et al., Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alfa-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C, *Am J Gastroenterol*, 2000, 95, 1523-1530.
10. *** Recommendations for prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infections and HCV-related Chronic Diseases, *MMRW*, 1998, 47 (RR19), 1-39.

NOUTĂŢI

EVALUAREA UNEI NOI TEHNICI DE ECOCARDIOGRAFIE DE STRESS CARE UTILIZEAZĂ EFORTUL ŞI DOBUTAMINA

Ecocardiografia de stress cu dobutamină şi ecocardiografia de efort sunt actualmente larg utilizate, ca etapă intermediară, în depistarea maladiei coronariene. Efortul în poziţie de semidecubit este mai dificil de realizat, mai ales la subieţii în vârstă, iar hiperventilaţia pulmonară apare precoce şi duce la perturbarea tehnicii ecocardiografice. Deşi administrarea dobutaminei s-a dovedit relativ sigură pe loturi mari de pacienţi, apar frecvent unele efecte secundare care conduc la întreruperea precoce a testului: cefalee, senzaţie de greaţă şi vărsături, hipotensiune arterială, bradicardie. Autorii studiului de faţă au imaginat o metodă care poate să combine avantajele celor două tipuri de stress, cu efecte indezirabile mai puţin frecvente. Studiul a inclus 46 de pacienţi la care s-a aplicat protocolul combinat: dobutamină cu doza iniţială de 10μg/kg/min şi majorată cu câte 10μg/kg/min la fiecare trei minute, până la doza maximă de 40μg/kg/min, asociată cu efectuarea unui efort continuu de intensitate mică (30-60W), pe tot parcursul testului. Rezultatele au fost urmărite din două puncte de vedere: s-a comparat noul protocol cu metodele anterioare de testare la efort sau la dobutamină şi, totodată, s-a verificat, prin coronarografie, sensibilitatea noului protocol în aprecierea coronaropatiei semnificative. S-a obţinut o sensibilitate de 84% şi o specificitate de 87%. Coronarografia a fost efectuată în toate cazurile şi s-au evidenţiat leziuni semnificative la 19 pacienţi (45%). Metoda combinată nu este semnificativ statistic superioară stressului cu dobutamină dacă ne referim numai la sensibilitate şi specificitate, dar este mai uşor de realizat şi cu mult mai puţin efecte secundare (Pierre-Justin E., Marcollet P. et al., Evaluation d'une nouvelle technique d'échocardiographie de stress couplant effort et dobutamine dans la détection de la maladie coronaire, *Arch Malad Coeur Vaisseaux*, 2001, 94, 3, 31-35).

Corina Dima-Cozma

RISCUL DE NEOPLASM PANCREATIC DUPĂ COLECISTECTOMIE

Neoplasmul pancreatic are o evoluţie accelerată spre deces şi, din această cauză, au fost studii care au încercat probarea unor factori de risc pe cohorte mari de pacienţi: diabetul, fumatul, pancreatita cronică, antecedentele heredocolaterale pozitive. Pentru a aprecia cât mai fidel riscul neoplasmului pancreatic consecutiv pancreatectomiei, un grup de cercetători suedezi au desfăşurat un studiu de amploare pe o cohortă de 268.312 pacienţi (87.263 bărbaţi şi 181.049 femei) care au fost urmăriţi în perioada 1965-1997 şi fuseseră colecistectomizaţi pentru colelitiază. La pacienţii cu comorbidităţi dovedite în a induce un risc crescut de apariţie a neoplasmului pancreatic (obezitate, diabet zaharat, pancreatită cronică) s-a realizat o stratificare a riscului pe baza precedenţei temporale şi excluderea cazurilor fără argumente etiologice şi anatomopatologice. Calcularea riscului a arătat un exces de numai 6% la pacienţii care fuseseră supuşi unei colecistectomii pentru colelitiază, în intervalul de urmărire postoperatorie de 2-32 ani, ceea ce nu susţine ipoteza implicării colecistectomiei în carcinogeneza pancreatică (Ye W., Lagergren J., Nyren O., Ekbom A., Risk of pancreatic cancer after cholecystectomy: a cohort study in Sweden, *Gut*, 2001, 49, 678-681).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

EFECTELE POLIAMINELOR ÎNCĂRCATE ÎN LIPOZOMI ASUPRA PERMEABILITĂŢII TRANZITORII MITOCONDRIALE (PTM) HEPATICE

M. Costuleanu[1], **Liliana Foia**[2], **Natalia Costuleanu**[2], **Anca Indrei**[3], **Simona Mihaela Slătineanu**[4], **Gh. Petrescu**[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Fiziopatologie
2 Disciplina de Biochimie
3 Disciplina de Anatomie şi Embriologie
Facultatea de Medicină
4 Disciplina de Fiziologie

THE EFFECTS OF POLYAMINE--LOADED LIPOSOMES ON LIVER MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION (Abstract): The objective of the present study was represented by the effects of polyamineloaded liposomes on hepatic mitochondrial permeability transition (MPT). MPT was appreciated through the swelling of the isolated guinea-pig liver mithocondria induced by Ca^{2+}, at 540 nm, using a diode-array 8452 UV-VIS spectrophotometer and a General Purpose software (Hewlett-Packard). Polyamines encapsulated in liposomes might inhibit the appearance of MPT induced by Ca^{2+}, directly proportional to electrical charge: spermine > spermidine > putrescine > cadaverine. Thus, together with some previous data, it was observed that spermine may modulate hepatic MPT from the exterior, as well as from the interior of mitochondria. Moreover, spermidine and putrescine may also modulate MPT from the interior of mitochondria at low doses, and from the exterior only at high doses. The changes in mitochondrial membranes lipid composition (as done by control liposomes) are slightly influencing the MPT. The increase in membrane rigidity through the use of 40 % cholesterol-enriched liposomes is drastically decreasing the appearance and development of MPT. **Key words**: MEMBRANE PERMEABILITY TRANSITION (MPT), MITOCHONDRIA, LIPOSOMES, POLYAMINES, GUINEA-PIG.

Poliaminele clasice, spermina, spermidina şi putresceina sunt larg răspândite în celula eucariotă şi procariotă, sinteza şi degradarea lor fiind riguros controlate la nivelul aparatului celular.

Poliaminele extracelulare îndeplinesc funcţii importante în sinteza proteică, diviziunea şi proliferarea celulară, exercitând de asemenea un control riguros al potenţialului membranar de repaus precum şi al excitabilităţii unui număr de tipuri celulare, cu influenţarea consecutivă a fluxurilor de Ca^{2+} şi a transmiterii sinaptice în sistemul nervos (9).

Poliaminele clasice sunt policationi organici, protonaţi la pH fiziologic. Poliaminele sunt solubile atât în apă cât şi în solvenţi organici, administrarea exogenă a acestui tip de policationi fiind urmată de intrarea lor rapidă în celulă, de cele mai multe ori printr-un proces activ de captare. Probabil datorită dublei lor solubilităţi poliaminele sunt distribuite la nivelul tuturor ariilor celulare, această lipsă de compartimentalizare a poliaminelor conferindu-le un caracter unic printre agenţii antioxidanţi.

Datorită naturii lor cationice, poliaminele pot interacţiona electrostatic cu anionii, în unele situaţii mimând efectele unor cationi precum Ca^{2+}sau Mg^{2+}, prin acţiune competitivă asupra situsurilor de legare a receptorilor. Poliaminele pot astfel interveni în transducţia semnalului biologic şi în activitatea enzimatică. De exemplu, ele intră în competiţie cu Ca^{2+} pentru situsurile anionice din membranele fosfolipidice, modulând astfel transducţia şi transmisia semnalului prin receptori.

Cercetările efectuate au relevat potenţialul poliaminelor de a modifica polaritatea membranelor, cu diminuarea forţelor de repulsie dintre membrane şi cu agregarea fosfolipidelor şi fuzionarea celulelor şi organitelor consecutiv.

Poliaminele din veninul intervertebratelor blochează un număr de canale ionice diferite, operate prin liganzi sau voltaj, incluzând canalele de K^+, Ca^{2+} şi receptorii pentru glutamat, printr-un efect similar cu al poliaminelor endogene (exceptând faptul că efectele lor sunt relativ ireversibile).

În condiţiile acumulării de Ca^{2+} (sau ca rezultat al îmbătrânirii) mitocondriile suferă spontan un proces de creştere a permeabilităţii membranei interne faţă de agenţi cu masă moleculară < 1500 Da, fenomen numit permeabilitate tranzitorie mitocondrială (PTM). Această stare poate fi mediată prin deschiderea unui canal specific non-selectiv, situat în membrana internă mitocondrială (1). Acest canal, asociat cu un por mitocondrial (PT), poate fi definit ca un canal cu conductanţă înaltă, voltaj-dependent, ciclosporină A (CsA)-dependent şi cu structură moleculară necunoscută.

Numeroase studii atestă deschiderea PT ca fiind un eveniment cu semnificaţie aparte în cadrul leziunilor celulare de tip toxic, hipoxic sau oxidativ, ca şi în cursul apoptozei (3). Natura moleculară a acestui canal rămâne încă necunoscută, iniţial considerându-se că ar fi format direct prin ANT (translocaza nucleotidelor adenilice). Ulterior s-a constatat însă că este imposibil ca o singură proteină să fie responsabilă de complexitatea modulării PTM în mitocondriile izolate. În urma numeroaselor investigaţii s-a acreditat ideea conform căreia PTM are o structură complexă, componentele sale incluzând: Cyp-D matricială, ANT din membrana internă, porina din membrana externă (VDAC - canal anionic voltaj-dependent), receptorul benzodiazepinic, Bcl-2 şi creatin-kinaza intermembranară.

Dată fiind capacitatea rapidă de intrare a poliaminelor în celule şi distribuirii acestora în toate ariile celulare, scopul prezentei lucrări a fost reprezentat de efectele poliaminelor încărcate în lipozomi asupra permeabilităţii tranzitorii mitocondriale hepatice.

MATERIAL ŞI METODĂ

PREPARAREA MITOCONDRIILOR HEPATICE IZOLATE

Mitocondriile hepatice standard au fost izolate prin metoda descrisă anterior (5), cu mici modificări. S-au folosit cobai adulţi masculi, cântărind 1500-2000 g, crescuţi în condiţii obişnuite şi identice de laborator. Astfel, animalele au fost anesteziate şi decapitate. Ficatul a fost rapid îndepărtat, trecut pe gheaţă şi mărunţit în cantitate de aproximativ 5 % în soluţia A, 10 ml, apoi omogenizat la 800 rotaţii pe minut (RPM), timp de 30 secunde. Pentru fiecare izolare de mitocondrii s-a utilizat ficatul de la 3 cobai.

Etapele ulterioare de centrifugare au fost realizate într-o ultracentrifugă Beckman (tip L7), la o temperatură de 4° C, utilizând module preprogramate şi facilitatea w^2t pentru a obţine condiţii de centrifugare adecvate. Pentru început, omogenatul a fost centrifugat la 700xg, timp de 10 minute, folosind un rotor 50 Ti ("unghiular"), pentru îndepărtarea resturilor celulare. Apoi, mitocondriile au fost depozitate prin centrifugare la 15.000xg, timp de 10 minute. În continuare au fost spălate de 3 ori utilizând soluţia B, la 700xg, timp de 10 minute fiecare, iar în final au fost resuspendate în 2 ml SSH (soluţie standard hepatică), tratată cu Chelex-100 (Sigma). Mitocondriile izolate se păstrează la 4°C până în momentul lucrului (cât mai rapid posibil).

Soluţiile utilizate au avut următoarea compoziţie: *Soluţia A*: 0,25 M sucroză, 5 mM HEPES-KOH (pH = 7,4), 1 mM EGTA; *Soluţia B*: 180 mM KCl, 10 mM HEPES-KOH (pH = 7,4), 0,5 % BSA; *SSH*: 100 mM sucroză, 50 mM KCl, 20 mM MOPS-KOH (pH = 7,2), 0,2 mM KH_2PO_4; tratată cu Chelex-100.

Determinarea proteinelor mitocondriale

Determinarea proteinelor mitocondriale s-a făcut prin metoda Lowry, utilizând reactivul Folin-Ciocâlteu (7). Astfel, 0,3 ml din suspensia de mitocondrii în SSH, la care s-a adăugat 1 % Triton X-100, a fost adăugată la 3 ml reactiv de cupru alcalin şi amestecul a fost lăsat în repaus 10 minute. Apoi, 0,3 ml reactiv fenol Folin-Ciocâlteu (diluat în prealabil 1 : 1 cu apă distilată) este adăugat rapid şi amestecat. Această soluţie se lasă în repaus 30 minute, după care a fost măsurată absorbanţa la 600 nm. Pentru aceasta s-a folosit un spectrofotometru diode-array HP 8453 UV-VIS şi un soft "General Purpose UV-Visible" (Hewlett-Packard). Cuantificarea s-a făcut utilizând o curbă standard obţinută cu albumină serică bovină (BSA, Sigma, 40-400 mg/ml). Ecuaţia de calibrare a fost următoarea: concentraţia = 36,39600 mg/ml x absorbanţa (A).

Reactivul de cupru alcalin a avut următoarea compoziţie: 1 ml 0,5 % $CuSO_4$. 5 H_2O şi 1 % bitartrat de Na şi K în 50 ml 0,1 M NaOH, ce conţine 2 % carbonat de sodiu. Compoziţia SSH a fost următoarea: 100 mM sucroză, 50 mM KCl, 20 mM MOPS-KOH (pH = 7,2), 0,2 mM KH_2PO_4 (şi a fost tratată cu Chelex-100).

Efectele poliaminelor încărcate în lipozomi asupra PTM

Modificările PTM au fost apreciate prin variaţiile de volum mitocondriale, calitativ şi cantitativ, la 540 nm ("swelling, umflarea mitocondriilor"). Mitocondriile (0,1 mg/ml) au fost preincubate în prezenţa a 0,8 mM rotenonă, 3,5 minute înainte de administrarea a 5 mM succinat.

Agentul declanşator al PTM a fost Ca^{2+} 100 mM, administrat la 3 minute după rotenonă şi cu 30 secunde înaintea succinatului. Temperatura a fost menţinută la 37°C şi PTM a fost cuantificată ca DA_{540}/min/mg proteină mitocondrială. Monitorizarea a fost realizată până la 10 minute după administrarea succinatului. Pentru determinări s-a folosit un spectrofotometru diode-array HP 8453 UV-VIS şi un soft "General Purpose UV-Visible" (Hewlett-Packard), cuva spectrofotometrului conţinând 3 ml de suspensie de mitocondrii.

Pentru determinarea efectelor lipozomilor încărcaţi cu poliamine asupra PTM hepatice s-a procedat ca mai sus, însă s-au administrat câte 100 ml lipozomi/ml suspensie mitocondrială, prezentând concentraţii de 10^{-5} M spermină, spermidină, putresceină şi, respectiv, cadaverină (soluţie intralipozomală). Lipozomii încărcaţi cu poliamine au fost adăugaţi în cuva spectrofotometrului înainte de mitocondrii.

În plus, au fost testate aceleaşi efecte, induse însă de această dată de o serie de lipozomi conţinând, pe lângă fosfatidilcolina din ou, şi 40 % colesterol, iar în mediul intralipozomal numai NaCl 25 mM.

PREPARAREA LIPOZOMILOR ÎNCĂRCAŢI CU POLIAMINE

Lipozomii utilizaţi au fost preparaţi din fosfatidilcolină de ou (Sigma, tip X-E) (12,5 mg lipid pe ml de soluţie de încorporat), prin modificarea uşoară a unei metode descrise anterior (4). Astfel, cloroformul în care a fost solvită fosfatidilcolina din ou a fost îndepărtat cu ajutorul unui rotavaporizator sub presiune negativă, obţinând un film subţire pe pereţii unui balon de 50 ml. După îndepărtarea ultimelor urme vizibile de cloroform, rotavaporizarea a fost continuată timp de 15 minute, urmată de uscarea sub flux de azot încă 15 minute. Apoi, s-au adăugat un număr mic de perle de sticlă de 0,5 mm. După adăugarea volumului de soluţie dorit, balonul a fost închis cu un dop de cauciuc asigurat cu Parafilm şi apoi agitat viguros cu ajutorul unui Vortex. Lipozomii martor au inclus numai soluţie 25 mM NaCl (pH = 7,2, ajustat cu NaOH la nevoie), ca şi lipozomii cu colesterol 40 % (diferenţa faţă de lipozomii martor a constat în adăugarea a 40 % colesterol la fosfatidilcolină, cantitatea finală de lipid fiind tot 12,5 mg / ml). Celelalte serii de lipozomi au inclus spermină, spermidină, putresceină şi, respectiv, cadaverină 10^{-5} M, solvite în 25 mM NaCl (pH = 7,2, ajustat cu NaOH la nevoie). Pentru îndepărtarea substanţelor neîncorporate, lipozomii au fost supuşi dializei în soluţie de NaCl 25 mM (pH = 7,2, timp de 120 minute, volum 1/1000, tamponul fiind schimbat la fiecare 30 minute).

EXPRIMAREA REZULTATELOR ŞI ANALIZA STATISTICĂ

Toate rezultatele au fost înregistrate ca variaţii ale absorbanţei pe durata mai multor minute şi pentru 0,1 mg proteină mitocondrială pe ml de SSH. Pentru interpretare s-au utilizat valorile DA_{540}/min/mg proteină mitocondrială. Efectele sperminei, spermidinei, putresceinei şi cadaverinei, încapsulate în lipozomi, asupra PTM hepatice au fost exprimate procentual faţă de efectele de control, induse de Ca^{2+} 100 mM, considerate a fi 100 % (medie ± D.S., n = 6).

Semnificaţia statistică a fost testată cu ajutorul testului "t-Student" şi a testului de varianţă One Way ANOVA, completată cu metoda Student-Newman-Keuls, pentru toate grupurile (soft SigmaStat, Jandel Corporation). În toate analizele, nivelul de semnificaţie statistică a fost considerat $p < 0,05$.

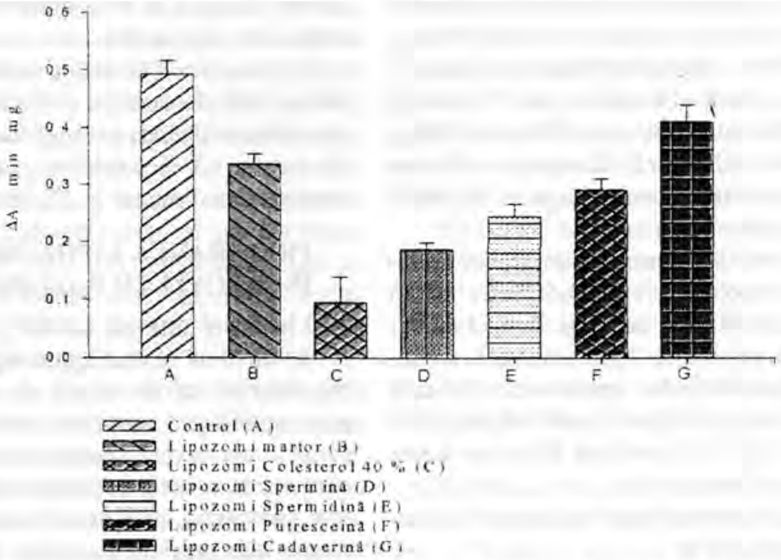


Fig. 1. Efectele comparative ale lipozomilor încărcaţi cu poliamine (spermină, spermidină, putresceină şi cadaverină), lipozomilor de control şi ale lipozomilor care conţin 40 % colesterol asupra PTM hepatice.

REZULTATE

După cum am arătat anterior (2), Ca^{2+} induce modificări ale absorbanţei la 540 nm, care reflectă variaţiile de volum mitocondriale (gradul de umflare mitocondrială), în fapt apariţia şi evoluţia PTM. Aceste efecte sunt evidente la concentraţii mari ale Ca^{2+}, de 100 mM, şi mult mai puţin evidente la concentraţii mici, de 10 mM. De altfel, PTM indusă de 100 mM Ca^{2+} a fost folosită ca instrument pentru efectele poliaminelor încărcate în lipozomi.

Administrarea poliaminelor încărcate în lipozomi prezintă efecte variabile asupra PTM hepatice indusă de Ca^{2+} 100 mM (fig. 1). Lipozomii martor au avut chiar efecte relativ semnificative statistic. Spermina, spermidina, putresceina şi cadaverina, încorporate în lipozomi (10^{-5} M), prezintă efecte inhibitorii semnificative asupra PTM hepatice. Totuşi, efectele cadaverinei încorporate în lipozomi nu diferă semnificativ statistic de efectele induse de lipozomii martor. Dintre cele menţionate, efectele mai puternice sunt asociate sperminei încorporate în lipozomi.

Pe de altă parte, lipozomii ce conţin 40 % colesterol prezintă cele mai puternice efecte inhibitorii asupra PTM hepatice dintre toate tipurile de lipozomi utilizate. Astfel, rigidizarea membranei mitocondriale reduce drastic apariţia şi dezvoltarea PTM.

Astfel, împreună cu datele anterioare (2), se observă că spermina poate modula PTM hepatică atât dinspre exteriorul, cât şi dinspre interiorul mitocondriei. În plus, spermidina şi putresceina prezintă şi ele capacitatea de a modula PTM hepatică la doze mici dinspre interiorul mitocondriei, iar dinspre exterior numai la doze mari.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Consecutiv instalării PTM au loc o serie de modificări la nivel mitocondrial: eliberarea Ca^{2+}, pierderea componentelor matriceale, umflarea mitocondriilor (prin reducerea presiunii osmotice) precum şi hidroliza ATP-ului sub acţiunea complexului ATP-azic (6). Natura moleculară a acestui canal rămâne încă necunoscută, iniţial considerându-se că ar fi format direct prin ANT (translocaza nucleotidelor adenilice). Se ştie că la concentraţii micromolare poliaminele activează (cu o magnitudine de câteva ordine de mărime) translocatorul ADP/ATP din membrana internă mitocondrială (8).

Interacţiunea poliaminelor cu anionii organici le conferă proprietăţi deosebite mai ales în ceea ce priveşte capacitatea de modulare a structurii terţiare precum şi a activităţii biologice a proteinelor şi acizilor nucleici. Poliaminele pot stabiliza şi modula funcţiile membranare, protejând ADN-ul împotriva denaturării prin substanţe alcaline, oferind în acelaşi timp şi protecţie împotriva radiaţiilor şi mutagenezei.

Unii autori au emis ipoteze conform cărora, prin legarea la situsurile anionice superficiale nespecifice prezente în membrana internă mitocondrială, aceste poliamine ar putea interfera schimburile transmembranare de cationi. S-a demonstrat de asemenea că prin legarea la nivelul particulelor submitocondriale spermina poate activa ATP-aza oligomicin-sensibilă, efect specific acestei poliamine şi abolit prin tratarea proteolitică a membranei.

Compararea efectelor antioxidante ale sperminei, la nivelul mitocondriilor şi microzomilor, relevă protecţia aproape totală a mitocondriilor în prezenţa a 100 mM de spermină, cu ineficienţa acesteia în ceea ce priveşte potenţialul de oxidare la nivel microzomal, fapt atribuit iniţial conţinutului scăzut în fosfatidil-ionizal PI al mitocondriilor. Având în vedere însă că diferenţa majoră între membrana microzomală şi cea mitocondrială constă în conţinutul apreciabil în cardiolipină a celei din urmă, efectele antioxidante ale poliaminelor sunt corelate mai degrabă cu densitatea sarcinilor electronegative la nivel membranar. Mai mult, poliaminele induc, prin realizarea de legături încrucişate, alterări în fluiditatea membranară, cu modificarea indirectă consecutivă a unor activităţi membranare.

Pornind de la premizele de mai sus am studiat efectele poliaminelor încărcate în lipozomi asupra PTM hepatice. Prima concluzie a studiului este că poliaminele încapsulate în lipozomi inhibă apariţia PTM indusă de Ca^{2+}, direct proporţional cu încărcarea electrică: spermină > spermidină > putresceină > cadaverină. Astfel, împreună cu o serie de date anterioare, se observă că spermina poate modula PTM hepatică atât dinspre exteriorul, cât şi dinspre interiorul mitocondriei. În plus, spermidina şi putresceina prezintă şi ele capacitatea de a modula PTM hepatică la doze mici dinspre interiorul mitocondriei, iar dinspre exterior numai la doze mari. A doua concluzie ar fi reprezentată de faptul că modificarea compoziţiei lipidice a membranelor mitocondriale (prin lipozomi martor) influenţează uşor PTM. În plus, rigidizarea membranei mitocondriale prin lipozomi ce conţin 40 % colesterol reduce drastic apariţia şi dezvoltarea PTM.

BIBLIOGRAFIE

1. Bernardi P., Mitochondrial transport of cations: Channels, exchangers and permeability transition, *Physiol Rev*, 1999, 79 (4), 1127-1157.
2. Costuleanu M., Foia L., Mungiu O.C., Efectele poliaminelor asupra permeabilităţii tranzitorii mitocondriale hepatice, *Infomedica*, 2001, 6, 41-43.
3. Green D.R., Reed J.C., Mitochondria and apoptosis, *Science*, 1998, 281, 1309-1312.
4. Kirby C.J., Gregoriadis G., A simple procedure for preparing liposomes capable of high encapsulation efficiency under mild conditions, in: *Liposome Technology*, 2nd ed., vol. I, eds. G. Gregoriadis, Ed. CRC Press, Boca Raton, 1993, 19-28.
5. Lapidus R.G., Sokolove P.M., Spermine inhibition of the permeability transition of isolated rat liver mitochondria: an investigation of mechanism, *Arch Biochem Biophys*, 1993, 306, 246-253.
6. Richelli F., Gobbo S., Moreno G., Salet C., Changes of the fluidity of mitochondrial membranes induced by the permeability transition, *Biochem*, 1999, 38, 9295-9300.
7. Robyt J.F., White B.J., *Biochemical techniques. Theory and practice*, Ed. Waveland Press Inc., Prospect Heights, 1987.
8. Toninello A., Di Lisa F., Siliprandi D., Siliprandi N., Action of spermine on phosphate transport in liver mitochondria, *Arch Biochem Biophys*, 1986, 245, 363-368.
9. Williams K., Modulation and block of ion channels: a new biology of polyamines, *Cell Signal*, 1997, 25, 1-40.

NOUTATE

FRECVENŢA ŞI PREDICTORII FRACTURILOR OSTEOPOROTICE DUPĂ TRANSPLANTUL CARDIAC SAU HEPATIC

Este raportat un studiu care a urmărit un număr de 235 de pacienţi, ce au suferit transplant cardiac sau hepatic. S-a depistat o frecvenţă crescută a fracturilor osteoporotice la doi ani după transplant, mai ales a celor vertebrale (la pacienţii cu transplant cardiac 21 % în primul an şi 27% în al doilea, iar la cei cu transplant hepatic 14% şi respectiv 21%). Rarefierea osoasă creşte în intensitate după o lună posttransplant, dar incidenţa maximă a fracturilor se observă la doi ani posttransplant. Puţini pacienţi prezintă prima fractură în al treilea sau la patrulea an de evoluţie. De asemenea, necroza osoasă avasculară este o complicaţie frecventă apărută după transpalntul cardiac, renal, hepatic, hematopoietic. (Leidig-Bruckner G. et al., Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation, *Lancet*, 2001, 357, 342-347).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

ROLUL FITOESTROGENILOR ÎN PROTECŢIA STRUCTURII FUNCŢIONALE A OASELOR LA FEMELELE DE ŞOBOLAN CASTRATE

Gr. Mihalache[1], Gr. D. Mihalache[1], L.L. Indrei[2], Anca Indrei[1], Maren Hegsted[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Anatomie şi Embriologie
2 Disciplina de Igiena Alimentaţiei
Louisiana State University
3 Department of Nutrition

PHYTOESTROGENS ROLE IN BONE FUNCTIONAL STRUCTURE PROTECTION IN THE OVARIECTOMIZED RAT (Abstract): Effects of soy protein diet on bone formation and density were evaluated in ovariectomized rats as a model for postmenopausal women. Twenty-seven 9-month-old rats were assigned to 3 treatment groups for the 9-week study: sham-surgery (Sh, n=9); ovariectomy (Ovx, n=9); ovariectomy+soy diet (OvxS, n=9). Rats had free access to an AIN-93 M diet or AIN-93 M diet with 7% soy protein concentration and water. At sacrifice, rear legs were removed, and the right femur and tibia were cleaned manually. Serum alkaline phosphatase, a marker of bone formation, was measured colorimetrically. Bone density was measured using Archimedes' Principle. Alkaline phosphatase activity was greater in OvxS (114±19 U/L) and Ovx (128±26 U/L) compared to Sh (110±22 U/L). Femur bone density was greater for OvxS (1.520±0.02 g/cc) compared to Ovx (1.510±0.017 g/cc), but not to Sh (1532±0.025 g/cc). Tibia bone density was greater for OvxS (1.560±0.019 g/cc) compared to Ovx (1.553±0.015 g/cc), but not to Sh (1566±0.03 g/cc). In conclusion soy protein diet increased the rate of bone formation and bone density in some bones, suggesting that may help prevent bone loss in postmenopausal women. **Key words**: OSTEOPOROSIS, PHYTOESTROGENS, ALKALINE PHOSPHATASE, BONE MINERAL DENSITY

Osteoporoza (OP) este una dintre principalele boli cronice întâlnite în rândul populaţiei în vârstă, boală care reduce masa osoasă şi care se accentuează la femei după menopauză, plasând astfel femeile în grupa înaltă de risc pentru fracturile osoase. Osteoporoza este o boală multifactorială, deoarece progresia sa include diferiţi factori. Pe lângă îmbătrânire, densitatea minerală osoasă este influenţată de hormonii sexuali, activitatea fizică si dietă. Nu se ştie care dintre aceşti factori este mai important, dar hormonii estrogeni sunt probabil cei mai cunoscuţi factori legaţi de sănătatea scheletală. Menopauza produce o scădere acută a producţiei de estrogeni, fenomen asociat cu o pierdere accelerată a densitaţii osoase în prima decadă postmenopauză (6). Tratamentul clasic pentru o femeie la menopauză include terapia cu estrogeni (ERT) pentru a încetini pierderea densităţii osoase şi implicit pentru a reduce riscul de fractură. Aceasta terapie include însă efecte secundare, cum ar fi creşterea riscului de producere a cancerului uterin şi de sân, precum şi reluarea menstruaţiei (8). Pentru a înlătura efectele secundare neplăcute ale ERT, s-au imaginat terapii alternative, dintre care cea mai avantajoasă pare a fi utilizarea unor substanţe naturale introduse în alimentaţie, care prin natura lor să reducă la minimum pierderea densitaţii minerale osoase (BMD). Dieta bogată în calciu s-a dovedit benefică în prevenirea pierderii masei osoase (5), iar studii mai recente au arătat că soia ar avea efecte pozitive in păstrarea densităţii osoase. Soia conţine substanţe numite fitoestrogeni, o clasă specifică de isoflavone, substanţe care sunt analoage estrogenilor şi care se leaga de receptorii estrogenilor din organism (1). Aceşti receptori estrogenici iniţiază acţiuni similare estrogenului uman, deci acţionează în sensul conservării densităţii minerale osoase. Astfel soia şi alimentele din soia pot oferi o variantă a ERT, aceasta fiind o terapie prin dietă bogată în "estrogeni" naturali.

MATERIAL ŞI METODĂ

În experiment s-au utilizat 27 de femele şobolan Sprague-Dawley în vârstă de 9 luni, care au avut multiple gestaţii. Şobolanii au fost împărţiţi la întâmplare în 3 grupe, fiecare de câte 9 şobolani. Cele 3 grupe diferă prin intervenţia chirurgicală ce s-a aplicat şi prin dietă, după cum urmează:

- grupul de control, Sh, care a fost operat dar nu ovariectomizat - primeşte un regim ce conţine 21% caseină;
- grupul ovariectomizat, Ovx, care primeşte acelaşi tip de regim, 21% caseină;
- grupul ovariectomizat, OvxS, care primeşte un regim diferit, ce conţine 14% caseină şi 7% proteină din soia.

Toate grupele au fost cazate în cuşti confecţionate din sârmă, la o temperatură constantă de 22°C, umiditate 20% şi un ciclu lumină-întuneric de 12-12 ore (7 am-7 pm). Pe tot parcursul experimentului, care a durat 9 săptămâni, hrana şi apa au fost administrate *ad libidum*. Cele 2 tipuri de regimuri sunt redate în tabelul I.

Şobolanii au fost cântariţi odată la 2 zile, cuştile au fost curăţate, a fost cântărită cantitatea de hrană consumată de fiecare şobolan şi adăugată o nouă cantitate.

TABELUL I
Dietele folosite in experiment

Dieta	Dieta Ovx 21% cazeină g/kg	Dieta OvxS 14% cazeină, 7% soia gkg
Ingredient		
Sucroză	62 g	62 g
Cazeină	210 g	140 g
Amidon de porumb	313.33 g	313.33 g
Amidon de porumb dextrinizat	104 g	104 g
Celuloză	50 g	50 g
Izolat de proteine de soia	0	70 g
L-cystine	1.8 g	1.8 g
Amestec de minerale AIN 93	35 g	35 g
Amestec de vitamine AIN 93M	10 g	10 g
Bitartrat de colină	2.5 g	2.5 g
Colesterol	5 g	5 g
Acid colic	2 g	2 g
CRISCO	50 g	50 g
Ulei de porumb	0	0
Ulei de soia	150 g	150 g
BHT	0,008 g/kg	0,0089 g/kg

În cea de-a doua săptămână s-a realizat intervenţia chirurgicală. Primul grup a fost operat fără a i se înlătura ovarele, celelalte 2 grupe suferind ovariectomizarea. Operaţiile s-au practicat sub anestezie cu isofluran.

Toţi şobolanii au fost sacrificaţi la sfârşitul celei de-a noua săptămâni, intervenţia chirurgicală fiind sub anestezie cu isofluran şi realizându-se o exsangvinare prin puncţie cardiacă. Au fost recoltate atât membrele anterioare cât şi cele posterioare, au fost puse în ser fiziologic şi conservate la -20°C. Ulterior au fost decongelate pe rând şi curăţate manual pentru analizarea lor.

Pentru acest experiment au fost folosite oasele tibia şi femur de la membrele posterioare drepte ale animalelor sacrificate.

Pentru determinarea activităţii de formare osoasă (apoziţie osoasă), fenomen datorat activităţii accentuate a osteoblastelor, s-a folosit un test bazat pe determinarea nivelului seric al fosfatazei alcaline. Acest test s-a realizat cu un kit furnizat de firma Sigma Diagnostics. Pentru acest test este necesar un spectrofotometru reglat la o lungime de undă de 405 nm. În recipientul ce se introduce în spectrofotometru se adaugă p-nitrofenil fosfat şi apă, reacţie ce va fi catalizată de fosfataza alcalină din serul recoltat, rezultând o nuanţare a soluţiei din recipient, unde se vor afla p-nitrofenol şi fosfat anorganic, aceasta soluţie având un grad de absorbţie maxim la 405 nm.

Pentru determinarea densităţii minerale osoase am folosit un kit de determinare a densităţii solidelor, metodă ce foloseşte principiul lui Arhimede. Kit-ul conţine o balanţă şi un recipient care se umple cu lichid. Iniţial osul se va cântări în aer, apoi se va cântări imersat în lichid. Valorile sunt în grame, prima valoare este notată cu A şi cea de-a doua cu B. Densitatea osului va fi aflată prin formula = A/ A-B X ń0; unde A este masa osului in aer, B este masa osului în lichid, ? este densitatea osului, iar ń0 este densitatea lichidului de test (apa) la o temperatură cunoscută.

REZULTATE

Colectarea datelor experimentului s-a realizat cu ajutorul programului Microsoft Excel, iar prelucrarea statistica cu ajutorul programului SPSS.

Valorile fosfatazei alcaline sunt în U/L (unităţi/litru); tabelul următor arată datele obţinute prin prelucrare statistică: media şi deviaţia standard (tab. II).

Valorile densităţii minerale osoase (BMD) sunt în g/cc (grame/centimetru cub); tabelul III arată valorile obţinute prin prelucrarea statistică a densităţilor osoase ale femurului, iar tabelul IV, valorile densităţii osoase ale tibiei.

TABELUL II
Valorile medii cu deviaţiile standard ale fosfatazei alcaline

Grupul	Media±DS	Număr
Sh	110±21.74	9
Ovx	128,13±26.,13	9
OvxS	113,55±19,14	9

TABELUL III
Valorile medii cu deviaţiile standard ale BMD femurale

Grupul	Media±DS	Număr
Sh	1,532±0,025	9
Ovx	1,510±0,017	9
OvxS	1,520±0,020	9

TABELUL IV
Valorile medii cu deviaţiile standard ale BMD tibiale

Grupul	Media±DS	Număr
Sh	1,566±0,030	9
Ovx	1,553±0,015	9
OvxS	1,560±0,019	9

DISCUŢII

Rezultatele obţinute arată o creştere a apoziţiei osoase la grupul alimentat cu fitoestrogeni (OvxS) faţă de grupul de control (Sh), dar valoarea cea mai mare este prezentă la grupul de şobolani alimentaţi cu o dietă standard ; în schimb valoarea BMD la grupul OvxS şi Sh este aproape identică şi cu mult mai mare decât la grupul Ovx. Acest fenomen este explicat de mai mulţi autori (2,3) şi anume că imediat dupa castrare apoziţia osoasă creşte, dar şi demineralizarea creşte, balanţa fiind înclinată în favoarea demineralizarii, astfel încât după puţin timp de la ovariectomizare să apară fenomene de osteoporoză (4,7). La grupul alimentat cu fitoestrogeni se observă atât o apoziţie osoasă, mai redusă decât la grupul Ovx, dar mai ales o păstrare a arhitecturii osoase, printr-o demineralizare foarte lentă în comparaţie cu grupul de control (Sh).

CONCLUZII

Alternativa de înlocuire a ERT cu fitoestrogeni administraţi în alimentaţie pare a fi o alternativă viabilă în vederea păstrării densităţii minerale osoase, sugerând că această terapie poate preveni pierderea structurii dure osoase la femeile aflate în perioada post-menopauză, şi prin aceasta să prevină apariţia sau agravarea osteoporozei. În cercetările viitoare vom încerca să administrăm o dietă ce va cuprinde concentraţii crescute de fitoestrogeni, pentru a compara efectul acestora la diferite doze în alimentaţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Anderson J.J.B., Ambrose W.W., Garner S.C., Biphasic effects of genistein on bone tissue in the ovariectomized, lactating rat model, *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998, 217 (3), 345-350.
2. Arjmandi B.H., Birnbaum R., Goyal N.V., Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone-deficient rats is related to its isoflavone content, *Am J Clin Nutr*, 1998, 68, 1364S-1368S.
3. Arjmandi B.H., Getlinger M.J., Goyal N.V., Role of soy protein with normal or reduced isoflavone content in reversing bone loss induced by ovarian hormone deficiency in rats, *Am J Clin Nutr*, 1998, 68, 1358S-1363S.
4. Blair H.C., Jordan S.E., Peterson T.G., Barnes S., Variable effects of tyrosine kinase inhibitors on avian osteoclastic activity and reduction of bone loss in ovariectomized rats, *J Cell Biochem*, 1996, 61, 629-637.
5. Dawson-Hughes G.E., Dallal E.A., Krall L., Sadowski N., Sahyoun N., Tannenbaum S., A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in post-menopaysal women, *N Engl J Med*, 1990, 323, 878-883.
6. Gruber H.E., Long term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis, *Metabolism*, 1984, 33, 295-303.
7. Harrison E., Adjei A., Ameho C., The effect of soybean protein on bone loss in rat model of postmenopausal osteoporosis, *J Nutr Sci Vit*, 1998, 44 (2), 257-268.
8. Lindsay R., Bush T.L., Grady D., Estrogen replacement in menopause, *J Clin Endocrin Metab*, 1996, 81, 3829-3838.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

ANCA - INTERPRETARE, AVANTAJE, LIMITE

Irina-Draga Căruntu[1], C. Cotuţiu[2], Gabriela Cristina Cântec[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Histologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Histologie

ANCAs - APPROACH, ADVANTAGES, LIMITS (Abstract): **Objectives**: The aim of this paper is to present the experience of the Laboratory of the Department of Histology in establishing the presence of ANCAs, in cases which cover an extremely large and diverse pathological area. The investigations were made following the request of some clinical medical services, ANCAs being a complementary exam, with an important role in the orientation and/ or confirmation of the diagnosis. **Methods**: There were investigated 77 cases with clinical diagnoses ranging in the connective tissue diseases field, mainly SLE and vasculitides, and in the renal diseases field, mainly glomerulonephritis. There was performed an indirect immunofluorescence technique with a personal method, involving the usage of blood smear instead of neutrophils concentrate, human anti-IgG monospecific fluorescent conjugate and serum from the patients. **Results and Discussions**: There was obtained a comprehensive survey of the presence of ANCAs in the study group. The interpretation of the results was completed within the general clinical background and in association with the physician. There is discussed the significance of the data in comparison with the literature. **Conclusions**: The ANCAs research may become a monitoring method of different cases, offering therapeutic and prognostic efficiency elements. **Key words**: ANCA, INDIRECT IMMUNOFLUORESCENCE TECHNIQUE

ANCA (Antineutrophil Cytoplasmic Antibody) a devenit disponibil în cele mai multe laboratoare de diagnostic imunologic de rutină, fiind tot mai accesibilă clinicienilor. Evidenţierea este strâns asociată cu patogeneza, diagnosticul şi managementul vasculitelor asociate ANCA : granulomatoză Wegener, poliarterită microscopică, sindrom Churg-Strauss, glomerulonefrita (GN) crescentică şi necrotizantă primară pauci-imună (8, 9, 11). În frecvenţă mai mică ANCA se asociază şi cu alte vasculite, boli de colagen vasculare, artrita reumatoidă, boală intestinală inflamatorie cronică, boli hepatice autoimune, sau diferite boli neoplazice şi infecţioase.

Două tipuri de ANCA se disting în imunofluorescenţă (IF) indirectă (9): p-ANCA (ANCA perinuclear) şi c-ANCA (ANCA citoplasmatic). p-ANCA sunt cel mai adesea anticorpi dirijaţi împotriva mieloperoxidazei (MPO), iar c-ANCA recunosc proteinaza 3 (PR3, o serin-proteinază neutră cu greutate moleculară 29kDa, prezentă în granulele azurofile ale polimorfonuclearului neutrofil) (18). Ca model de colorare, reacţia p-ANCA este localizată nuclear sau mai mult perinuclear, iar pentru c-ANCA - citoplasmatic, difuz, granular.

Deşi testarea se face cel mai uşor prin imunofluorescenţă indirectă, identificarea antigenelor specifice ANCA (PR3, MPO) a făcut posibilă dezvoltarea unor teste cu specificitate antigenică (18). Aceste teste au sensibilitate comparabilă cu evidenţierea

ANCA prin imunofluorescenţă indirectă, dar dovedesc o mai mare specificitate în anumite situaţii. Totuşi, utilizarea ANCA necesită cunoştinţe complete asupra capacităţilor şi limitelor oricărui tip de testare, iar rezultatele trebuie să fie întotdeauna corelate cu datele clinice.

Scopul principal al acestei lucrări constă în prezentarea experienţei Laboratorului Disciplinei de Histologie în demonstrarea prezenţei ANCA, în cazuri care acoperă o gamă extrem de largă şi de diversă de patologie. Investigaţiile au fost realizate în urma solicitărilor unor servicii medicale clinice, ANCA constituind un examen complementar, cu valoare în orientarea sau confirmarea diagnosticului.

MATERIAL ŞI METODĂ

În intervalul septembrie 1995 - mai 2000, în Laboratorul Disciplinei de Histologie au fost luate în evidenţă 241 de cazuri, din care 77 adulţi şi 164 copii.

Materialul acestui studiu este reprezentat de cei 77 de pacienţi adulţi (43 de sex feminin şi 34 de sex masculin, cu vârste extreme de 18 şi, respectiv, 71 ani) proveniţi din Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie, Clinica a III-a Medicală, Clinica Medicală-Recuperare, Spitalul Clinic de Pneumo-Ftiziologie.

Diagnosticul clinic de trimitere al acestor cazuri a acoperit o gamă extrem de largă de patologie, cel mai adesea din sfera bolilor de sistem, în principal colagenoze şi vasculite şi din sfera bolilor renale, în principal glomerulonefrite.

Pentru identificarea ANCA a fost utilizată tehnica de imunofluorescenţă indirectă.

Deşi în prezent se livrează kituri pentru efectuarea imunofluorescenţei ANCA, din lipsa posibilităţilor de achiziţionare, s-a conceput o metodă proprie laboratorului Disciplinei de Histologie, care constă în utilizarea frotiului sanguin (în loc de concentrat de polimorfonucleare neutrofile) şi a unui conjugat fluorescent monospecific anti-IgG umană provenit de la Institutul Cantacuzino, alături de serul provenit de la pacient.

Secvenţa de derulare a timpilor este următoarea:

- fixarea frotiului sanguin cu alcool absolut şi acetonă (în părţi egale) - 30 secunde;
- uscare perfectă;
- tratare cu soluţie tampon, la care se adaugă două picături de ser - 30 minute;
- spălare cu soluţie tampon - 5-10 minute (important);
- tratare cu conjugat fluorescent monospecific anti-IgG umană, în diluţie 1/5-1/10 - 30 minute;
- spălare cu soluţie tampon - 5-10 minute;
- montare în soluţie tampon.

Dezavantajele acestei metode sunt următoarele:

- prezenţa hematiilor, care dau un "zgomot de fond" (fluorescenţă nespecifică); consecutiv, scade intensitatea reacţiei pe neutrofile, datorită legării şi pe hematii;
- legarea anti-Ig marcate prin receptorii Fcg pe polimorfonuclearul neutrofil; problema a fost rezolvată prin tratarea frotiurilor în prealabil cu Ig umană, pentru blocarea receptorilor Fcg; deoarece nu au apărut diferenţe, explicaţiile ar putea fi următoarele: tratarea cu alcool modifică receptorii Fcg, sau ataşarea fluorocromului la fragmentul Fc al anti-Ig blochează legarea.

În final, se poate concluziona că tehnica este utilizabilă, dar afectează aspectul iconografiei.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Diagnosticele clinice ale cazurilor investigate au fost: lupus eritematos sistemic, insuficienţă renală cronică, insuficienţă renală cronică asociată cu panarterită nodoasă, insuficienţă renală cronică asociată cu anemie hemolitică, crioglobulinemie mixtă esenţială, insuficienţă renală acută, glomerulonefrită membranoasă, glomerulonefrită rapid progresivă, sindrom nefrotic, glomerulonefrită membrano-proliferativă, glomerulonefrită acută, glomerulonefrită cronică, glomeruloscleroză, pielonefrită acută, pielonefrită cronică asociată cu litiază renală, infecţie urinară, sindrom Goodpasture, vasculită, granulomatoză Wegener, hepatită cronică agresivă, hepatită cronică persistentă, chist hidatic, colagenoză, dermatomiozită, cord pulmonar cronic decompensat asociat cu arteriopatie obliterantă.

Un sinopsis al rezultatelor obţinute este prezentat în tabelul I. Imaginile sugestive pentru cANCA, pANCA, demonstrând pozitivitatea reacţiei, sunt din colecţia Laboratorului (fig. 1, fig. 2, fig. 3, fig. 4).

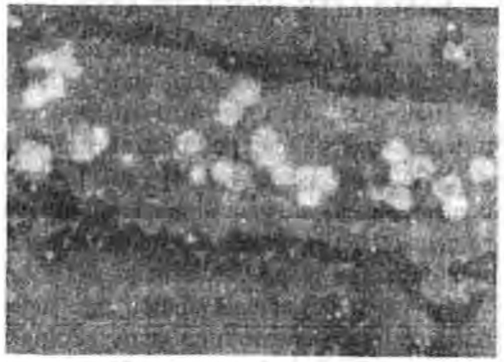


Fig. 1. Reacţie pANCA pozitivă (IF, x 400).

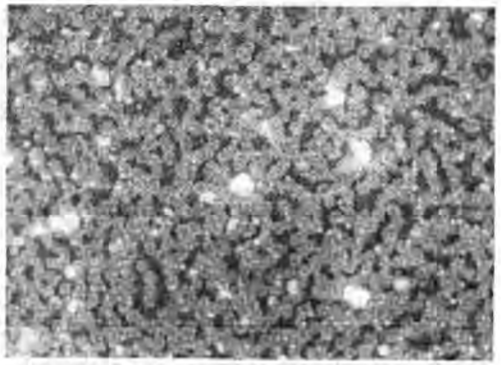


Fig. 2. Reacţie pANCA pozitivă (IF, x 400).

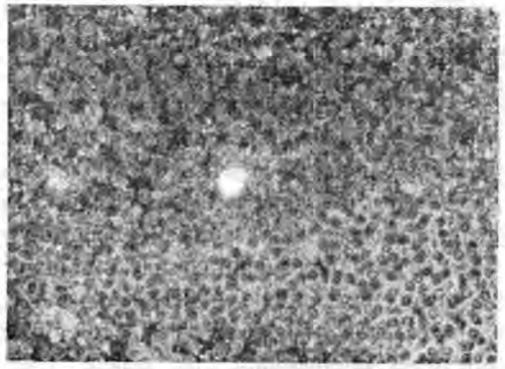


Fig. 3. Reacţie cANCA pozitivă (IF, x 400).

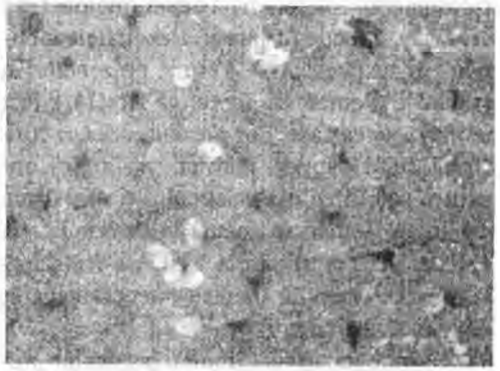


Fig. 4. Reacţie cANCA pozitivă (IF, x 400).

ANCA ŞI LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

ANCA este detectabil, alături de alţi anticorpi, în serul pacienţilor cu LES, iar uneori se asociază cu manifestări clinice particulare. Nu se poate concluzia însă dacă ANCA joacă un rol patogenic direct în lezarea vasculară din LES, sau reprezintă numai un epifenomen sau un martor al activităţii bolii (3, 5, 13). Studiile multiple efectuate indică o prezenţă mai ridicată a modelului pANCA, comparativ cu cANCA.

Identificarea ANCA s-a realizat în 17 de cazuri cu diagnostic de LES. 12 cazuri au fost cANCA pozitive, 4 cazuri - pANCa pozitive, iar 1 caz a fost negativ. Datele obţinute diferă de indicaţiile literaturii de specialitate, în care pozitivitatea pANCA este mai frecvent asociată, comparativ cu cANCA.

ANCA ŞI PATOLOGIA RENALĂ

Prezenţa ANCA în anumite tipuri de glomerulonefrite (GN rapid progresivă/GN crescentică şi necrotizantă, GN membranoasă, sindrom Goodpasture, nefropatia cu IgA) este o realitate unanim acceptată.

Pentru patologia renală, ANCA reprezintă un marker serologic de reală valoare în stabilirea diagnosticului şi urmărirea evoluţiei (1, 2, 6, 12, 21, 23, 24, 27, 29, 30, 33, 34, 35, 36).

În cazurile cu patologie renală analizate, s-au observat următoarele :

- pentru cele 5 cazuri de GNM, 3 cazuri au fost cANCA pozitive, 1 caz a avut reacţie dublă, c/pANCA pozitiv, iar 1 caz a fost negativ ;
- pentru cele 4 cazuri de GNRP, 2 cazuri au fost cANCA pozitive, 1 caz pANCA, şi 1 caz negativ ;
- pentru cele 3 cazuri de GNMP, 1 caz - pANCA pozitiv, 1 caz - c/pANCA şi 1 caz - ANCA negativ.

A existat un singur caz de sindrom Goodpasture, pANCA pozitiv. Au mai fost trimise pentru investigare cazuri de glomerulonefrită acută, glomerulonefrită cronică, insuficienţă renală acută, insuficienţă renală cronică, sindrom nefrotic, GSFS, glomeruloscleroză, pielonefrită acută, pielonefrită cronică, infecţie urinară. Rezultatele obţinute în testarea ANCA sunt prezentate în tabelul I. Remarcăm faptul că ANCA a fost în majoritatea cazurilor prezent, ceea ce confirmă rolul său de marker serologic, util pentru stabilirea diagnosticului şi urmărirea evoluţiei. Totuşi, în cazuri în care indicaţia reacţiei de identificare a ANCA a fost "forţată" - de exemplu, pentru infecţia urinară, ANCA a fost negativ.

Trebuie menţionat în mod particular prezenţa cANCA în cazul unei IRC asociate cu panarterită nodoasă, neconcordant cu informaţiile bibliografice, care atestă, în acest tip de vasculită, pozitivitate pentru pANCA. De asemenea, într-un caz de IRC asociat cu anemie hemolitică şi crioglobulinemie mixtă esenţială ANCA a fost negativ, fapt concordant cu datele din literatura de specialitate, care indică o astfel de reacţie în vasculitele crioglobulinice mixte esenţiale. Literatura citează, însă, un caz de vasculită crioglobulinică cANCA pozitiv, în care, de fapt, rezultatul a fost fals pozitiv, diagnosticul bazându-se pe demonstrarea unei crioglobulinemii de tip II cu hipocomplementemie şi pe dovada histologică a complexelor imune în glomerul, în asociere cu infecţia cu virusul hepatitei C (HVC) (25).

VASCULITE ASOCIATE ANCA

ANCA este considerat un marker serologic util pentru diagnosticul unor varietăţi de *sindroame vasculitice primare*; concomitent, se insistă mult pe implicarea directă a ANCA în patogenie (4, 8, 19, 20). În acest context, vasculitele pauci-imune, aparţinând categoriei de vasculite sistemice primare, sunt denumite şi vasculite asociate ANCA.

Există, la ora actuală, indicii care sugerează că infecţia poate fi un factor etiologic important în dezvoltarea vasculitelor asociate ANCA (37). De asemenea, există o legătură între ANCA şi răspunsul imun al limfocitelor T, care pot prolifera ca răspuns la PR3 şi ocazional la alţi antigeni asociaţi ANCA, iar acest răspuns imun poate persista şi după remisia bolii (22).

Deşi etiologiile exacte pentru variatele vasculite asociate ANCA sunt necunoscute, date epidemiologice şi genetice susţin importanţa factorilor genetici în susceptibilitatea pentru aceste boli. Se pune un accent deosebit pe rolul moleculelor complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasă I/II, pe polimorfismul în gena 1 a moleculelor de adeziune intercelulară, pe genele TNF, pentru a1 antitripsină şi pentru receptorul

TABELUL I
Reacţii pentru ANCA - sinopsis

DIAGNOSTIC	TOTAL CAZURI	SEX MASCULIN				SEX FEMININ			
		cANCA pozitiv	pANCA pozitiv	c/pANCA pozitiv	ANCA negativ	cANCA pozitiv	pANCA pozitiv	c/pANCA pozitiv	ANCA negativ
LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC	17	3				9	4		1
INSUFICIENŢĂ RENALĂ CRONICĂ (IRC)	12	5	2			3	2		1
IRC, PANARTERITĂ	1	1							1
IRC, ANEMIE HEMOLITICĂ, CRIOGLOBULINEMIE MIXTĂ ESENŢIALĂ	1								1
INSUFICIENŢĂ RENALĂ ACUTĂ	5	1	1		1	1			1
GLOMERULONEFRITĂ MEMBRANOASĂ	5	1		1	1	2			
GLOMERULONEFRITĂ RAPID PROGRESIVĂ	4	1	1			1			1
SINDROM NEFROTIC	4		1		1	1	1		
GLOMERULONEFRITĂ MEMBRANO-PROLIFERATIVĂ	3			1	1		1		
GLOMERULONEFRITĂ ACUTĂ	3	2			1				
GLOMERULONEFRITĂ CRONICĂ	2	1	1						
GLOMERULOSCLEROZĂ	1						1		
PIELONEFRITĂ ACUTĂ	1					1			
PIELONEFRITĂ CRONICĂ, LITIAZĂ RENALĂ	1						1		
INFECŢIE URINARĂ	1								1
SINDROM GOODPASTURE	1	1							
VASCULITĂ	5	1	1			1	2		
GRANULOMATOZĂ WEGENER	3	2							1
HEPATITĂ CRONICĂ AGRESIVĂ	2					1	1		
HEPATITĂ CRONICĂ PERSISTENTĂ	1						1		
COLAGENOZĂ	1						1		
DERMATOMIOZITĂ	1								1
CORD PULMONAR CRONIC	1								1
CHIST HIDATIC	1				1				

Fcg. Mai mult, există motivaţii considerabile care susţin contribuţia mecanismelor imunologice la patogeneza vasculitelor asociate ANCA : în adiţie la genele imunospecifice, ca alelele HLA, genele care determină nivelul răspunsului imun (citokine, molecule de adeziune, inhibitori de proteaze, receptori Fcg) sunt cofactori în declanşarea acestei patologii (7).

În studiul nostru, am avut 5 cazuri cu diagnosticul de vasculită, fără o precizare exactă a tipului de vasculită suspicionat din punct de vedere clinic. Toate cazurile au fost pozitive, două cu reacţie cANCA, trei – pANCA.

Uneori, însă, ANCA poate fi negativ chiar în situaţii în care clinica pledează pentru pozitivitatea sa ; primul caz de vasculită ANCA negativ este citat la un pacient care asocia sindrom Goodpasture şi vasculită SNC, cu importante crize convulsive (31).

ANCA ŞI GRANULOMATOZA WEGENER

Deşi numai examenul microscopic (caracterizat prin glomerulonefrită crescentică necrozantă şi vasculită sistemică) oferă un diagnostic de certitudine, se apreciază că ANCA poate indica un model comun de patogeneză (17), că are un grad ridicat de sensibilitate şi specificitate, şi că reprezintă un real profil pentru diagnostic şi tratament (16, 26, 28, 32).

Leziunile vasculare pot fi parţial consecinţa unei eliberări de proteaze, alături de citokine şi metaboliţi lipidici, ca urmare a activării polimorfonuclearelor neutrofile de către ANCA. Activitatea acestor proteaze (inclusiv PR3 şi elastaza) este în mod normal restrânsă la locul inflamaţiei printr-un exces de α1 anti-tripsină circulantă, cu perturbarea balanţei proteaze/antiproteaze, fapt ce poate contribui la diseminarea şi agravarea bolii (10). Pe de altă parte, citokinele şi metaboliţii lipidici sunt implicaţi intim în realizarea inflamaţiei necrotizante a pereţilor vasculari, iar formarea de granuloame indică o hiperactivitate a celulelor T (în special de tip CD4) (14). Anticorpii anti-PR3 sunt posibili inductori de semnal pe celule endoteliale umane, determinând un răspuns de lezare a etanşeităţii vasculare. Deşi prezenţa ANCA este perfect corelată cu granulomatoza Wegener, sunt raportate în literatură şi cazuri ANCA negative – de exemplu, două cazuri de granulomatoză Wegener cu hemoragie alveolară, care au avut un răspuns extrem de bun la chimioterapie (15).

Lotul studiat a cuprins 3 cazuri, două cANCA pozitive, iar un caz a prezentat reacţie negativă, rezultatele fiind concordante cu literatura.

ALTE TIPURI DE PATOLOGIE

În lotul studiat am avut şi două cazuri cu diagnostic încadrabil în categoria bolilor de sistem care pot fi, uneori, asociate ANCA : 1 caz de colagenoză, în care reacţia a fost pozitivă pentru pANCA şi 1 caz de dermatomiozită, cu ANCA negativ.

Pentru următoarele diagnostice, prezenţa ANCA, asociată, nu este citată în bibliografia pe care am parcurs-o pentru documentare :

- 3 cazuri de hepatită cronică (activă şi, respectiv, persistentă), 1 caz cANCA pozitiv, 2 cazuri pANCA pozitive ;
- 1 caz de chist hidatic, ANCA negativ ;
- 1 caz de cord pulmonar cronic decompensat, asociat cu arteriopatie obliterantă, ANCA negativ.

CONCLUZII

În momentul actual, ANCA sunt recunoscuţi ca fiind indispensabili pentru diagnosticul vascularitelor sistemice şi răspund criteriilor de urgenţe medicale. Practicarea în mod curent a reacţiilor de identificare a ANCA poate explica motivul pentru care diagnosticul de vasculită este în prezent mult mai frecvent întâlnit şi deci, consecutiv, se poate vorbi despre o creştere a vasculitelor. Se impune deci, pentru clinicieni, o monitorizare a cazurilor corelate cu ANCA, prin

ANCA. Scăderea ANCA are semnificaţia unei evoluţii favorabile, în timp ce creşterea indică posibilitatea unei recăderi. De asemenea, dacă există dotarea tehnică necesară, este benefică o asociere a testelor calitative cu cele cantitative. Literatura de specialitate, precum şi datele proprii obţinute, relevă faptul că cANCA apare mai frecvent la bărbaţii de vârstă medie, iar pANCA, la femeile vârstnice.

Sintetizând :

- investigarea prezenţei ANCA se impune ca o necesitate de completare a diagnosticului într-o gamă foarte largă de îmbolnăviri ;
- interpretarea rezultatelor trebuie efectuată în contextul clinic general, în colaborare cu clinicianul ;
- semnificaţia prezenţei ANCA ridică încă probleme de mecanisme şi relaţii cauză – efect, care necesită cercetări suplimentare ;
- cercetarea ANCA poate deveni o metodă de monitorizare într-un număr mare de îmbolnăviri, conferind şi elemente de eficienţă terapeutică şi prognostic.

BIBLIOGRAFIE

1. Allmaras E., Nowack R., Andrassy K. et al., Rapidlly progressive IgA nephropathy with anti-myeloperoxidase antibodies benefits from immunosuppression, *Clin Nephrol*, 1997, 48 (5), 269-273.
2. Ardiles L.G., Valderrama G., Moya P., Mezzano S.A., Incidence and studies on antigenic specificities of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in poststreptococcal glomerulonephritis, *Clin Nephrol,* 1997, 47 (1), 1-5.
3. Bakkaloglu A., Topaloglu R., Saatci U. et al., Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chilhood in systemic lupus erythematosus, *Clin Rheumatol*, 1998, 16 (3), 265-267.
4. Blockmans D., Bobbaers H., Inflammation phenomena in vasculitis : from immune complexes to less immune forms, *Acta Clin Belgica*, 1998, 53 (2), 83-91.
5. Cabral A.R., Alarcon-Segovia D., Autoantibodies in systemic lupus erythematosus, *Curr Op Rheumatol*, 1998, 10 (5), 409-416.
6. Coppo R., Cirina P., Amore A., Propertiesof circulating IgA molecules in Henoch-Schonlein purpura nephritis with focus on neutrophil cytoplasmic antigen IgA binding (IgA-ANCA : new insight into a debated issue), *Nephrol Dialysis Transplant*, 1997, 12 (11), 2269-2276.
7. Csernok E., Trabandt A., Gross W.L., Immunogenetic aspects of ANCA-associated vasculitides. Editorial overview, *Exp & Clin Immunogenet*, 1997, 14 (3), 177-182.
8. DeBandt M., ANCA (Antineutrophil cytoplasmic antibodies). Contribution of ANCA to the understanding of pathogenic mechanisms of systemic vasculitis, *Ann Med Int*, 1997, 148 (8), 542-562.
9. Droz D., Lantz B., *La biopsie renale*, Les editions INSERM, Paris, 1996.
10. Esnault V.L., Audrain M.A., Sessboue R., Alpha-1-antitrypsin phenotyping in ANCA-associated diseases ; one of several arguments for protease/antiprotease imbalance in systemic vasculitis, *Exp & Clin Immunogenet*, 1997, 14 (3), 206-213.
11. Fauci S.A., Braumwald E., Isselbacher K.J. et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed., Ed. McGraw-Hill, New York, 1998.
12. Fujieda M., Nagata M., Akioka Y. et al., Antineutrophil cytoplasmic antibody – positive crescentic glomerulonephritis associated with propylthiouracil therapy, *Acta Paed Jap*, 1998, 40 (3), 286-289.
13. Galeazzi M., Morozzi G., Sebastiani G.D. et al., Antineutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus : prevalence, clinical associations and correlations with other autoantibodies. European concerted action on the immunogenetics of SLE, *Clin & Exp Rheumatol*, 1998, 16 (5), 541-546.
14. Gross W.L., Trabandt A., Csernok E., Pathogenesis of Wegener's granulomatosis, *Ann Med Int*, 1998, 149 (5), 280-286.
15. Habu Y., Akamatsu K., Kuroda M. et al., Two cases of antineutrophil cytoplasmic antibody – negative generalized Wegener's granulomatosis with alveolar hemorrhage, *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 1998, 36 (2), 157-163.

16. Harman L.E., Margo C.E., Wegener's granulomatosis, *Surv Ophthalmol*, 1998, 42 (5), 458-480.
17. Jaffe I.A., Wegener's granulomatosis and ANCA syndromes, *Neurol Clin*, 1997, 15 (4), 887-891.
18. Janeway C.A., Travers P., *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease*, 3rd ed., Ed. Churchill Livingstone, Edinburg, 1997.
19. Kallenberg C.G., Heeringa P., Pathogenesis of vasculitis, *Lupus*, 1998, 7 (4), 280-284.
20. Kallenberg C.G., Tervaert J.W., Immunology in clinical practice. Systemic vasculitis, *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1998, 142 (3), 118-123.
21. Kanahara K., Yorioka N., Nakamura C. et al., Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis with membranous nephropathy in remission, *Int Med*, 1997, 36 (11), 841-846
22. King W.J., Brooks C.J., Holder R. et al., T lymphocyte responses to antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) antigens ar present in patients with ANCA-associated systemic vasculitis and persist during disease remission, *Clin & Exp Immunol*, 1998, 112 (3), 538-546.
23. Komatsu T., Utsunomiya K., Oyaizu T., Goodpastureís syndrome associated with primary biliary cirrhosis, *Int Med*, 1998, 37 (7), 611-613.
24. Komatsuda A., Miura I., Ohtani H. et al., Crescentic glomerulonephritis accompanied by myeloperoxidase- antineutrophil cytoplasmic antibodies in a patient having myelodysplasic syndrom with trisomy 7, *Am J Kid Dis*, 1998, 31 (2), 336-340.
25. Lamprecht P., Schmitt W.H., Gross W.L., Mixed cryoglobulinaemia, glomerulonephritis and ANCA : essential cryoglobulinaemic vasculitis or ANCA-associated vasculitis ?, *Nephrol Dialysis Transplant*, 1998, 13 (1), 213-221.
26. Larraga R., Manero F.J., Bell S. et al, Antineutrophil cytoplasmic antibodies in 2 patients with Wegener's granulomatosis, *Ann Med Int*, 1998, 15 (10), 538-540.
27. Meisels I.S., Stillman I.E., Kuhlik A.B., Anti-glomerular basement membrane disease and dual positivity for antineutrophil cytoplasmic antibody in a patient with membranous nephropathy, *Am J Kid Dis*, 1998, 32 (4), 646-648.
28. Michael C.W., Flint A., The cytologic features of Wegener's granulomatosis, *Am J Clin Pathol*, 1998, 110 (1), 10-15.
29. Pai P., Rustom R., Bone J.M., Bell G.M., Chronic bronchiectasis and anti-myeloperoxidase antibody related rapidly progressive necrotizing glomerulonephritis, *Clin Nephrol*, 1998, 49 (4), 262-264.
30. Ramirez S.B., Rosen S., Niles J., Somers M.J., IgG antineutrophil cytoplasmic antibodies in IgA nephropathy : a clinical variant?, *Am J Kid Dis*, 1998, 31 (2), 341-344.
31. Rydel J.J., Rodby R.A., An 18-year old man with Goodpasture's syndrome and ANCA-negative central nervous system vasculitis, *Am J Kid Dis*, 1998, 31 (2), 345-349.
32. Schleiffer T., Burkhard B., Klooker P., Brass H., Clinical course and symptomatic diagnostic period of patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis, *Renal Failure*, 1998, 20 (3), 519-532.
33. Subra J.F., Michelet C., Laporte J. et al., The presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) in the course of subacute bacterial endocarditis with glomerular involvement, coincidence or association?, *Clin Nephrol*, 1998, 49 (1), 15-18.
34. Westman K.W., Bygren P.G., Eilert I. et al., Rapid screening assay for anti-GBM antibody and ANCAs ; an important tool for differential diagnosis of pulmonary renal syndromes, *Nephrol Dialysis Transplant*, 1997, 12 (9), 1863-1868.
35. Yamamoto T., Yoshihara S., Suzuki H. et al., MPO-ANCA-positive crescentic necrotizing glomerulonephritis and tubulo-interstitial nephritis with renal eosinophilic infiltration and peripheral blood eosinophilia, *Am J Kid Dis*, 1998, 31 (6), 1032-1037.
36. Yamashita Y., Yorioka N., Taniguchi Y. et al., Non-asthmatic case of Churg-Strauss syndrome with rapidlly progressive glomerulonephritis, *Int Med*, 1998, 37 (6), 561-563.
37. Zhao M.H., Short A.K., Lockwood C.M., Antineutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis, *Curr Op Hematol*, 1995, 2 (1), 96-102.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

HISTOLOGICAL ASPECTS OF THE PULMONARY TERRITORY AS SEEN IN AN EXPERIMENTALLY OVALBUMIN INDUCED INFLAMMATION IN GUINEA PIGS

Florina Filip[1], Lili Foia[2], M. Pavelescu[3], D. Brănişteanu[4], C. Cotuţiu[5]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medecine
1 Department of Adult Output - Patients Internal Medicine
2 Department of Biochemistry
3 Department of Pharmacology
4 Department of Physiology
5 Department of Histology

HISTOLOGICAL ASPECTS OF PULMONARY TERRITORY AS SEEN IN AN EXPERIMENTALLY OVALBUMIN INDUCED INFLAMMATION IN GUINEA PIGS (Abstract): The microscopic morphology of the respiratory territory was investigated on sections of pulmonary tissue and bronchioalveolar lavage liquid (BAL) that were stained with Giemsa, PAS and trichrome solutions. As a result of the induced pathological conditions, the following histological images were encountered : normal histological aspect of the bronchoalveolar territory was seen in the groups nebulized with 0.9% NaCl or sensitized after i.p. administration of ovalbumin (OA) ; macrophage cells influx in both tissue samples and BAL in animals nebulized with OA ; after sensitization with OA followed by nebulization with OA, the same sequence of events as in atopical asthma was reproduced, including loss of epithelial structure and the appearance of mast cells and basophils in the alveolar territory. Hydrocortisone hemisuccinate, used to treat asthma attacks, causes a similar histological aspect as in the untreated group. Cells with intact basophilic granules were seen in the hypersensitized group under ketotiphen protection. **Key words** : HISTOLOGY, GUINEA PIGS, INFLAMMATION, OVALBUMIN, BAL, PULMONARY TISSUE

Establishing the multicellular inflammatory response as the turning point in the series of events that lead to asthma (1, 2, 4, 15, 21, 39) has been an important step in understanding the disease. After undergoing chemotaxis and differentiation, the activated inflammatory cells gathered at the entry gate of the allergen (5, 7, 8, 9, 14, 16, 18, 24, 26, 30, 34, 35, 36, 38) release a cocktail of specific chemical mediators that trigger the inflammatory response. Given the complex action, interaction, cooperation, potentiation and feed - back mechanisms (22, 27, 28, 31, 32, 33, 37), these cells realize a true "cellular conversation" responsible for the clinical manifestations of the asthma attack (6). That is why in the past years a great number of studies have been dedicated to investigating the cellular mechanisms involved in inflammation.

Invasion of the airways by inflammatory cells follows a given sequence that implies the release of oxygen derived reactive species, thus creating a prooxydative environment (oxidative stress). Following chain biochemical reactions (1, 25, 28), this environment has a highly destructive potential against bronchoalveolar structures, whenever the means of antioxydative defense are ineffective. The potency of antioxydative defense mechanisms in the respiratory tract varies in the different stages of disease with the type of inflammatory cells present in this territory. In humans the first stage of the inflammatory process is only rarely available for study, therefore the limited amount of data referring to this stage (23). Aiming at gathering more information on this phase of asthma, we used a literature inspired variant of experimentally ovalbumin-induced inflammation model in guinea pigs. It replicates the initial stage of asthma and allows further study of oxidative stress markers. The paper describes the histological aspects obtained from analyzing pulmonary tissue samples and BAL based on the above-mentioned experimental model.

MATERIAL AND METHODS

The experiment was performed on guinea pigs of both sexes, 300 - 500g in weight, kept in the usual laboratory conditions. The animals were randomly divided into 6 groups :

Group 1 : Controls - nebulized with 0.9% NaCl freshly prepared kept at 37°C. Nebulization took 40 seconds and was done one hour before the animals were slaughtered.

Group 2 : Controls nebulized with antigen (OA) for 40 seconds, one hour before collecting the biological samples.

Group 3 : Controls sensitized with antigen, 14 days before slaughtering

Group 4 : Guinea pigs antigen sensitized and 14 days later nebulized for 40 seconds with OA, one hour before collecting the biological samples.

Group 5 : Guinea pigs sensitized with OA receiving after 14 days a single dose of 1 m/kg body weight hydrocortisone hemisuccinate (HHC) one hour before the 40 seconds nebulization with OA and slaughtered after one hour.

Group 6 : Animals under ketotifen protection : immediately after sensitization, the animals received ketotifen in doses of 0.31 mg/kg/day, five days/week, for two weeks, through endogastric gavage. On the 14th day, one hour before being slaughtered, the animals were nebulized with OA.

The sensitization agent was ovalbumine (OA) given i.p. ($10\mu g$) together with aluminium hydroxide (0.1g) as adjuvant, in a total volume of 0.5 ml of 0.9% NaCl. The inflammatory response was triggered 14 days after the initial dose by nebulization with OA (10mg OA/ml of saline solution, for 40 seconds (19, 20, 29). The experiment is described in previous article (13).

The histological sections and BAL were stained after fixation with Giemsa, PAS and trichrome solutions. In our experiment, organ impresions were not as helpful as the other products (histological sectionr and BAL).

RESULTS AND DISCUSSIONS

The microscopic morphology of the studied respiratory areas revealed the following aspects :

In the group of guinea pigs that were nebulized with an inactive substance (0.9% NaCl), the histological aspect is that of the normal bronchoalveolar territory (14) (fig. 1).

The same normal aspect was encountered in the group sensitized with OA given i.p. (fig. 2).

The group that received aerosols with OA showed an invasion of macrophages in the bronchoalveolar territory (fig. 3)

Supporting the findings of other authors (15, 21) ; in BAL, macrophages containing phagocyted debris in their cytoplasm were prevalent (foamy aspect) (fig. 4).

The macrophage cell, a phagocytizing cell, has a key role in mediating between the inhaled particles and other cell types (4, 14, 24, 34). It is also endowed with cytotoxic potential (21) as proven by the alterations of oxidative stress markers in this group of guinea pigs (10, 11, 12, 13).

The histological aspect of the pulmo-nary tissue sample collected from the sensitized and nebulized guinea pigs showed epithelial structural damage (fig. 5) while BAL contained mast cells and granulated and degranulated basophils (fig. 6).

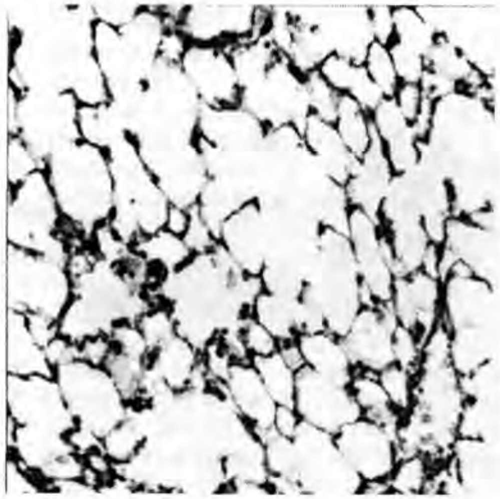


Fig. 1. Normal histological image of the pulmonary tissue (PAS staining X 10)

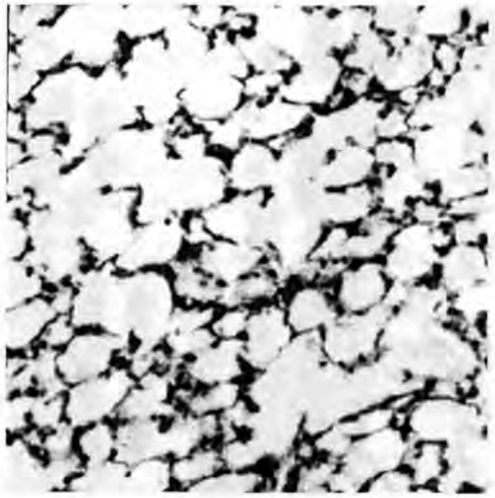


Fig. 2. Normal image of the bronchoalveolar territory in guinea pigs sensitized with OA (trichrome staining X 10)

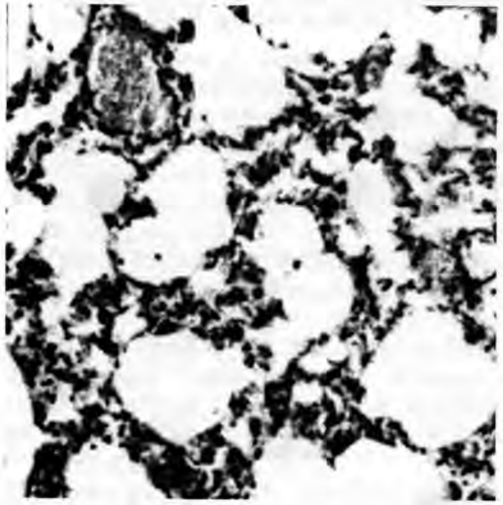


Fig. 3. Histological image of the broncho-alveolar territory in guinea pigs that received nebulization with OA (Giemsa staining X 10). The interalveolar septa in the broncho - alveolar territory are thickened due to the macrophage invasion and vasodilatation.

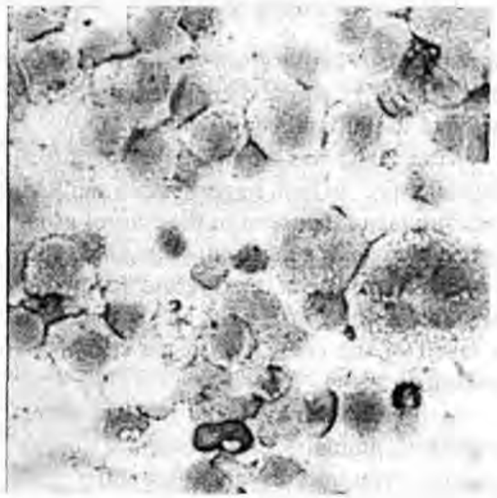


Fig. 4. Cytological image of BAL from guinea pigs that received nebulization with OA (Giemsa staining X 40).

Mast cells are involved in the pathogenesis of acute bronchoconstriction by the release of preformed (3) and newly formed IgE mediated chemical mediators with direct

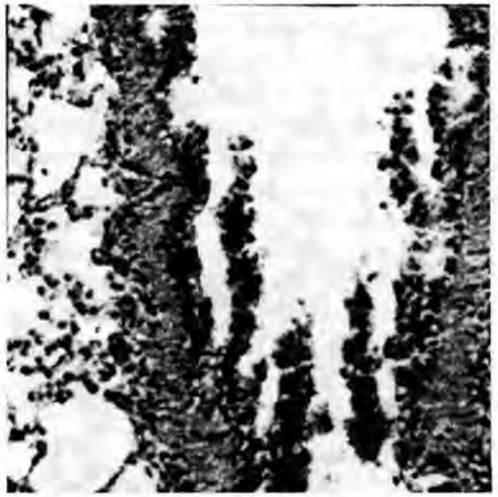


Fig. 5. Histological image of a sample of pulmonary tissue from sensitized and then nebulized with OA guinea pigs (trichrome staining X 10.

spasmogenic activity on airways smooth muscles (32), while other mediators may activate the inflammatory cells (17).

After HHC was administered, the histological aspect in both tissue sample and BAL was similar to that seen in the control group (sensitized and nebulized with OA), thus proving inability of the steroid to prevent degranulation of mast cells and basophils as a result of the contact with the sensitizing substance.

In the ketotifen protected group of hypersensitised animals, BAL contained macrophages, lymphocytes and basophilic cells with intact granules (fig. 7), thus confirming its efficacy in stabilizing the membrane of these cells.

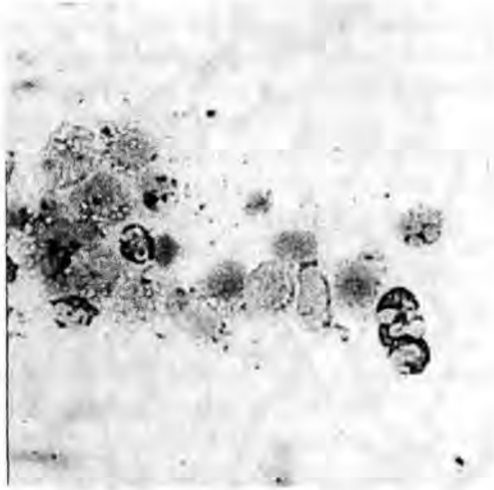


Fig. 6. Mast cells and granulated and degranulated basophiles in BAL from sensitized and then nebulized with OA guinea pigs (Giemsa staining X 40).

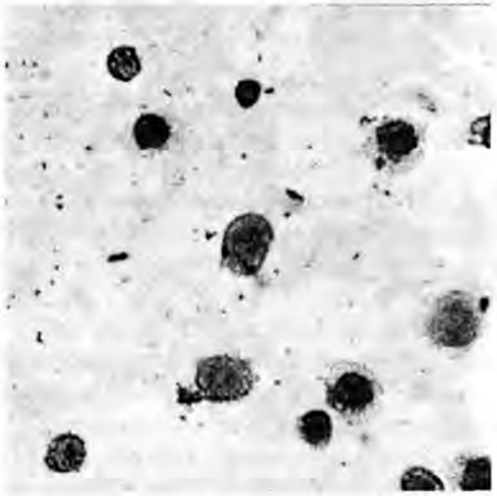


Fig. 7. Cytological image of BAL from ketotifen protected guinea pigs (Giemsa staining X 40).

CONCLUSIONS

With the OA-induced experimental model in guinea pigs, which aims at reproducing the onset phase of bronchial inflammation, the presence of inflammatory cells both in histological sections and BAL was noticed. The invasion of the bronchoalveolar territory by inflammatory cells affects the antioxidative potential and disturbs the balance between pro- and antioxidative mechanisms (10, 11, 12, 13). A better understanding of this balance in early stages of bronchial inflammation would make the pharmacological intervention more effective.

REFERENCES

1. Barnes P.J., Reactive oxygen species and airway inflammation, *Free Radic Biol Med*, 1990, 9, 235-243.
2. Bousquet J., Chanez P., Godard P.H., Michel F.B., Asthme bronchique, Conception actuelle, *Presse Med*, 1996, 25, 1152-1155.
3. Bradding P., Roberts J.A., Briten K.M., Interleukin-4, -5, -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1994, 10, 471-480.
4. Brostoff J., Scadding G.C., Allergic disorders, in: *Clinical Immunology*, eds. Brostoff J., Scadding G.C., Male D., Roit I.M., Ed. Gower Medical Publishing, 1991, 17, 17.1-17.17.
5. Calhoun W.J., Sedgwick J., Busse W.W., The role of eosinophils in the pathology of asthma, in: Advances in the understanding and treatment of asthma, *Ann N Y Acad Sci*, 1991, 629, 62-73.
6. Chretien J., Marsac J., Asthme bronchique, in: *Pneumologie*, Ed. Masson, Paris, 1990, 185-208.
7. Corrigan C.J., Kay A.B., T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma, *Immunol Today*, 1992, 13, 501-507.
8. DelPrete G., Human Th1 and Th2 lymphocytes, their role in the pathophysiology of atopy, *Allergy*, 1992, 47, 450-455.
9. Djukanovici R., Roche W.R., Wilson J.W. et al., Mucosal inflammation in asthma, *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142, 434-457.
10. Filip F., Jerca L., Pavelescu M., Siniţchi G., Foia L., Pulmonary level of some SH-group compounds and GPx activity in an experimentally-induced inflammatory proces, *Allergy* (suppl.), 1998, 53 (43), 133.
11. Filip F., Popovici I., Jerca L., Pavelescu M., Cojocaru M., Ungureanu D., Enzyme antioxidative potential in pulmonary tissue on an experimental model of bronchoalveolar inflammation in guinea pigs, *Rev Roum Biochim*, 1998, 35, 1-2.
12. Filip F., Pavelescu M., Popovici I., Jerca L., Foia L., Changes in the catalase/superoxide dismutase (CAT/SOD) and glutathione peroxidase (GPx/SOD) ratios in the lung tissue and blood of guinea pig hypersensitized with ovalbumin and asthma patients, *XX-e Session des Jours Medicale Balkanique*, 1999, 28.
13. Filip F., Pavelescu M., Popovici I., Brănişteanu D., Astm bronsic indus imunologic: Este relevantă determinarea activitatii superoxid dismutazei?, *Update*, 1999, 74-76.
14. Fraser R.G., Pare J.A.P., Pare R.S., Fraser R.S., Genereux G.P., *Diagnosis of Disease of the Chest*, 3rd edition, Ed. W.B. Saunders Company, 1988, I, 678-708.
15. Gherasim L., Astmul bronşic, in: *Medicina Interna, Bolile aparatului respirator, Bolile aparatului locomotor*, eds. L. Gherasim, Ed. Medicală, Bucureşti, 1995, I, 116-167.
16. Gleich G.J., The eosinophils and bronchial asthma: current understanding, *J Allegy Clin Immunol*, 1990, 85, 422-436.
17. Gordon J.R., Burd P.R., Galli S.T., Mast cells as a source of multifunctional cytokines, *Immunol Today*, 1990, 11, 458-464.
18. Holtzman M.N., Sampath D., Castro M., Look D.C., Jayaraman S., The one-two of T helper cells: Does interferon-gama knock out the Th2 hypothesis for asthma?, *Respir Cell Mol Biol*, 1996, 14, 316-318.
19. Ikinose M., Miura M., Takahashi T. et al., Allergic airway response and potassium channels: Histamine release and airway inflammation, *Meth Find Exp Clin Pharmacol*, 1995, 17 (C), 36-39.
20. Jones T.R., Charette L., Denis D., Antigen-induced contraction of guinea pig isolated trachea: studies with novel inhibitors and antagonists of arachidonic acid metabolites, *Br J Pharmacol*, 1998, 95, 309-321.
21. Kay A.B., Inflammatory cells in acute and chronic asthma, *Am Rev Respir Dis*, 1987, 135, 563-566.
22. Knol E.F., Roos D., Mechanisms regulating eosinophil extravasation in asthma, *Eur Respir J*, 1996, 9, 136S-140S.

23. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T., Airway mucosal inflammation, even in patients with newly diagnosed asthma, *Am Rev Respir Dis*, 1993, 147, 697-704.
24. Lavnikova N., Drapier J.C., Laskin D.L., A single exogenous stimulus activates rat macrophages for nitric oxide production and cytotoxicity, *J Leukoc Biol*, 1993, 54, 322-328.
25. Liao L., Granger D.N., Role of mast cells in oxidized low-density lipoprotein-induced microvascular disfunction, *Am J Physiol*, 1996, 271, 795-800.
26. Lichtenstein L.M., Bochner B. S., Role of basophils in asthma, *Ann N Y Acad Sci*, 1991, 529, 48-62.
27. Moller G.M., Overbeek S.F., van Helden-Meewsen C.G. et al., Increased numbers of dendritic cells in the bronchial mucosa of atopic asthmatic patients : downregulation by inhaled corticosteroids, *Clin Exp Allergy*, 1996, 26, 517-524.
28. Moqbel R., Walsh G.M., Nagakura T. et al., The effect of platelet-activating factor on IgE binding to, and IgE-dependent biological properties of human eosinophils, *Immunol*, 1996, 70, 251-277.
29. Ohmori K., Ishii H., Sasaki Y. et al., Effects of KW-4679, a new orally active antiallergic drug, an antigen-induced bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation and immediate and late asthmatic response in guinea pigs, *Int Arch Allergy Immunol*, 1996, 110, 64-72.
30. Oosterhof Y., Hoogsteden H.C., Rurgers B. et al., Lymphocytes and macrophages activation in bronchoalveolar lavage fluid in nocturnal asthma, *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151, 75-81.
31. Rihoux J-P., *The allergic reaction*, 2nd revised edition, eds. vanMoerbeke D., Ed. Imprimerie LIELENS, 1993, 31-67.
32. Rossi G.L., Olivieri D., Does the mast cells still have the key role in asthma ?, *Chest*, 1997, 112, 523-529.
33. Sallusto F., Cella M., Danileli C., Lanzavechia A., Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment downregulation by cytokines and bacterial products, *J Exp Med*, 1995, 182, 389-400.
34. Schroth M.K., Adhesion molecules in asthma and allergy, *Immunol & Allergy Clin N Am*, 1996, 16, 643-657.
35. Smith C.V., Molecular determinants of neutrophil adhesion, *Am J Respir Mol Biol*, 1990, 2, 123-128.
36. Suzuki N., Horiuchi T., Ohta K. et al., Mast cells essential for the full development of silica-induced pulmonary inflammation : a study with mast cell-deficient mice, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1993, 9, 475-483.
37. Teran L.M., Davies D.E., The chemokines : their potential role in allergic inflammation, *Clin Experim Allergy*, 1996, 26, 1005-1019.
38. Thepen T., Kraal G., Holt G.R., Cells and cytokines in lung inflammation : The role of alveolar macrophages in regulation of lung inflammation, *Ann N Y Acad Sci*, 1994, 725, 200-207.
39. *** National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Heart, *International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma NIH*, 92-3091, Bethesda, 1992.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

IMPLICAŢIILE TROMBOEMBOLISMULUI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ CRONICĂ (ICC)

V. Ambăruş, C. Rezuş, Rodica Ghiuru, Simona Ionescu, Paloma Manea, Elena Leuciuc, R. Artenie, V. Şandru, A. Cosovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Medicală Cardiologie "I. Enescu"

THE IMPLICATIONS OF THROMBOEMBOLISM IN CHRONIC HEART FAILURE (CHF) (Abstract) : The goal of investigation was to determine whether long-term anticoagulant therapy influences the mortality rate in CHF. The method consisted in the calculation of the annual death rate of the patients with CHF class III-IV NYHA : group A (controls) - who did not receive anticoagulant or antiplatelet therapy ; group B - treated with Acenocumarol or Aspirin. The results show in group A, which included 150 patients, during the 5-year interval under study 30 deaths, representing an annual death rate of 4%. In group B, which included 325 patients of which 75 treated with Acenocumarol and 250 patients with aspirin, 20 deaths were recorded during the same 5-year interval, representing an annual death rate of 1,2 %. Thus, the mortality risk proved to be 70 % lower in group B than in the control group. It came out that the main mechanism of death in CHF is thrombembolism and in this circumstance anticoagulant or antiplatelet therapy would be essential. Key words : THROMBOEMBOLISM CHRONIC HEART FAILURE, ANTICOAGULANT

Insuficienţa cardiacă cronică (ICC) indiferent de cauzele şi mecanismele sale de producere, după constituirea sa se însoţeşte de aceleaşi consecinţe fiziopatologice dintre care cele cardiovasculare mai importante sunt : dilatarea cavităţilor inimii, scăderea fracţiei de ejecţie (FE) a ventriculului stâng (VS) şi a debitului cardiac (DC), tulburări de ritm cardiac, stază sanguină retrogradă, disfuncţie endotelială (mai ales creşterea coagulabilităţii sanguine). Aceste consecinţe odată instalate, generează la rândul lor apariţia de complicaţii majore cardiovasculare responsabile de deces în ICC : insuficienţa cardiacă ireductibilă, oprire cardiacă, fibrilaţie ventriculară, tromboembolism, infarct miocardic acut (3,5).

Cercetările occidentale de până acum privind decesele în ICC au relevat o incidenţă anuală a acestora de 1,5-3,5 % din cazuri (2), dar preocupările predominante privind cauzele şi mecanismele deceselor s-au axat în special pe deficitul de pompă şi tulburările de ritm. De aceea, în tratamentul ICC, accentul se pune în prezent pe administrarea de : inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, beta-blocante, diuretice, vasodilatatoare, tonicardiace.

Constatăm că tromboembolismul este mai puţin cercetat ca factor de deces în ICC (mai ales în ritm sinusal) (4, 7), iar importanţa, locul şi precizarea indicaţiilor tratamentului anticoagulant şi antiagregant plachetar în ICC sunt insuficient aprofundate.

De aceea, scopul cercetării noastre a fost de a stabili dacă/cât tratamentul anticoagulant sau antiagregant plachetar poate influenţa rata mortalităţii în ICC şi care ar trebui să fie indicaţiile optime pentru acest tratament în ICC.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost prospectiv, efectuat în Clinica a III-a Medicală Cardiologie Iaşi în perioada 1995-2000, pe un lot de 475 de bolnavi cu ICC clasa III-IV NYHA de orice etiologie.

Pe lângă tratamentul etiologic la toţi bolnavii din lot s-au administrat: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, betablocante, diuretice, vasodilatatoare, tonicardiace. În afara acestor mijloace terapeutice, unora din bolnavi s-a administrat tratament cronic (pe tot parcursul perioadei studiate din momentul includerii în cercetare) fie cu Trombostop în doze adecvate pentru a menţine indicele de protrombină între 20-30 % (măsurat lunar) sau cu Aspirină în doză de 125 mg/zi iar alţi bolnavi nu au primit nici Trombostop şi nici Aspirină. Pentru a evita implicaţiile eticii de cercetare, indicaţia de tratament cu Trombostop sau cu Aspirină a fost stabilită de medici curanţi diferiţi şi nu de cei care au efectuat studiul. Pentru a crea posibilitatea de a compara bolnavii între ei am alcătuit două grupuri: A-bolnavi fără tratament anticoagulant sau antiagregant plachetar; B-bolnavi trataţi cu Trombostop sau cu Aspirină.

Strategia cercetării a constat în:

- Evaluarea evoluţiei insuficienţei cardiace la fiecare caz din lot prin urmărirea periodică a unor parametri cardiaci funcţionali sau morfologici faţă de valorile constatate în momentul includerii în studiu: a) trimestrial din punct de vedere clinic: gradul dispneei; semnele de stază cardiacă; TA; frecvenţa cardiacă; b) anual din punct de vedere paraclinic: echocardiografic - măsurarea FE a VS şi a dimensiunilor cavităţilor inimii, aprecierea tulburărilor de kinetică a pereţilor cardiaci; radiologic - estimarea volumului inimii prin calcularea indicelui cardio-toracic (ICT); electrocardiografic - supravegherea modificărilor patologice de fond; scintigrafia pulmonară sau tomografia cerebrală computerizată doar la unele cazuri pentru evidenţierea sediului unui tromboembolism.
- Calcularea frecvenţei anuale a deceselor la sfârşitul perioadei studiate, separat în cele două grupuri (A şi B). Deoarece scopul cercetării a vizat doar relaţia dintre tratamentul anticoagulant sau antiagregant plachetar şi mortalitatea în ICC, nu am luat în calcule şi alţi factori de deces pentru a stabili pentru fiecare ce proporţie revine din totalul deceselor.

REZULTATE

1) În grupul A (fără tratament anticoagulant sau antiagregant plachetar) au fost 150 de cazuri din care în cei 5 ani au decedat 30 (20% din cazurile grupului) (fig. 1), care în medie înseamnă 6 decese/an, ceea ce reprezintă o frecvenţă anuală a deceselor de 4% (fig. 2).

2) În grupul B au fost 325 de cazuri cu ICC din care tratate cu Trombostop au fost 75 de cazuri iar cu Aspirină au fost 250 de cazuri. În grupul B au existat 20 de decese în cei 5 ani (6,1% din cazurile grupului) (fig. 1), care în medie înseamnă 4 decese/an, reprezentând o frecvenţă anuală a deceselor de 1,2% (fig. 2).

Din aceste date rezultă că riscul de mortalitate în ICC au fost cu 70% mai scăzut în grupul B (tratat cu anticoagulante sau antiagregante plachetare) faţă de grupul A de control. Înseamnă că unul din mecanismele principale de deces în ICC este tromboembolismul. Sediul cel mai frecvent al tromboembolismului la cazurile noastre a fost cel pulmonar - fiind de 35 din cele 50 de decese (70%), apoi cel arterial sistemic (în special în sistemul nervos central).

În urma bilanţului restudierii dosarelor tuturor celor 50 de decedaţi din ambele grupuri, am evidenţiat că exitusul a survenit la subiecţii cu: FE a VS scăzută sub 31%; dilatarea importantă a cavităţilor inimii; prezenţa anevrismului cronic cardiac; fibrilaţie atrială cronică; debit cardiac scăzut; trombi în cavităţile inimii; sedentarism (datorat scăderii capacităţii de efort a bolnavului); sexul feminin (60% din cazuri).

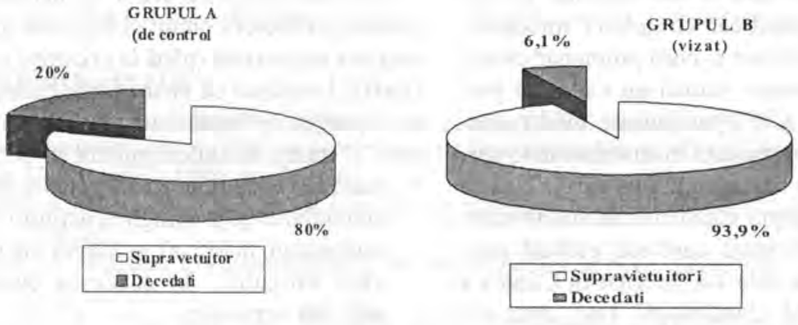


Fig. 1. Procentul deceselor în grupurile A şi B

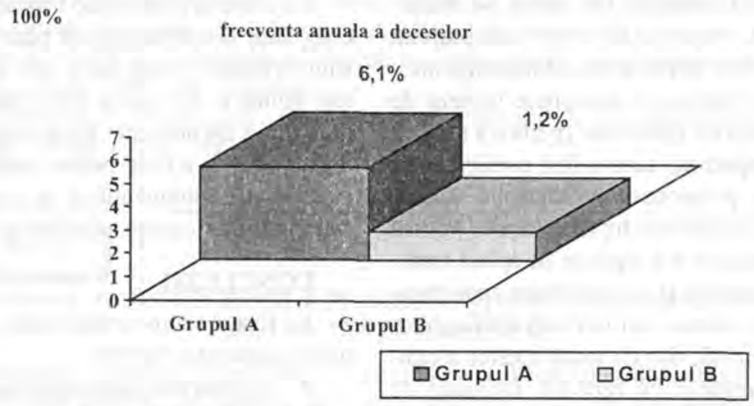


Fig. 2. Frecvenţa anuală a deceselor în grupurile A şi B

DISCUŢII

Datele hemodinamice şi morfologice (mai sus menţionate) rezultate din dosarele cazurilor decedate constituie de fapt factori de risc pentru favorizarea tromboembolismului în ICC prin creşterea coagulabilităţii sanguine, secundar disfuncţiilor endoteliale cardiovasculare.

Printr-o cercetare retrospectivă, studiul SOLVD (1) a relevat că rata anuală a stopului cardiac la bolnavii cu ICC trataţi cu Warfarină a fost de 1,4%, în timp ce la bolnavii de control (fără Warfarină) a fost de 4,5%. Deci tratamentul anticoagulant cu Warfarină a redus riscul de deces cu 68%.

Este clasică observaţia că staza sanguină creşte coagulabilitatea sanguină, dar mecanismele intime ale fenomenului în această circumstanţă nu sunt pe deplin elucidate. Logic, ar trebui, ca la bolnavii cu stază sanguină prin ICC tratamentul cu anticoagulante să prevină producerea tromboembolisului. Există însă cazuri cu ICC care, cu tot tratamentul anticoagulant cronic administrat, totuşi continuă să prezinte episoade repetate de tromboembolism.

Dintre mai multe cazuri de acest fel care au fost în evidenţa noastră, menţionăm aici unul edificator: un bărbat de 46 ani aflat la muncă în altă ţară a fost internat într-un spital şi diagnosticat cu infarct miocardic acut (IMA) inferior şi cord pulmonar cronic (CPC) compensat. Atunci nu s-a putut preciza etiologia CPC (nu avusese nici o afecţiune bronhopulmonară în antecedentele personale). După câteva luni a revenit în ţară cu trenul şi în timpul călătoriei au apărut semnele de insuficienţă cardiacă globală congestivă pentru care s-a internat în Clinica a III-a Medicală Cardiologie Iaşi. Aici s-a constatat pe lângă IM cronic, un IMA antero-lateral care explică decompensarea VS dar nu şi cea dreaptă. De aceea s-a suspicionat IMA ventricular drept concomitent care însă a fost infirmat de scintigrama miocardică. S-a impus cu necesitate ipoteza de tromboembolism pulmonar (pentru a explica CPC decompensat) care a fost confirmat de scintigrafia pulmonară evidenţiind numeroase zone pulmonare hipoperfuzate. Pentru tromboembolism s-a aplicat în spital tratament cu Heparină şi s-a continuat apoi tratament cronic (zilnic, ani la rând) cu Trombostop + Aspirină, dar cu toate acestea a continuat să evolueze cu repetate episoade de tromboembolism pulmonar şi agravarea progresivă a ICC, iar la 52 ani a decedat cu tromboembolism cerebral.

Pe de altă parte, tratamentul optim anticoagulant sau antiagregant plachetar în ICC nu este lipsit de accidente grave având în vedere că în grupul B au fost: 3 cazuri cu hemoragii letale (sub Trombostop) din care 1 caz cu hemoragie digestivă superioară (HDS) şi 2 cazuri cu hemoragie cerebrală, ceea ce reprezintă 0,9 % din totalul cazurilor grupului; 7 cazuri cu hemoragii majore (necesitând spitalizare şi tratament de urgenţă) din care 2 cazuri cu HDS şi 5 cazuri cu hemoragie cerebrală, ceea ce reprezintă 2,1 % din cazurile grupului şi au survenit la 4 cazuri tratate cu Trombostop iar la 3 cazuri cu Aspirină. Reiese că hemoragiile au fost mai frecvente şi mai grave la bolnavii cu ICC trataţi cu anticoagulante (Trombostop).

Din analizarea cazurilor cu hemoragii a rezultat ca factor comun al acestora hepatomegalia importantă (până la orizontala ombilicală). Înseamnă că factorii favorizanţi pentru apariţia de hemoragii grave la bolnavii cu ICC trataţi cu anticoagulante ar putea fi:

- staza hepatică importantă responsabilă de acumularea şi prelungirea acţiunii Trombostopului prin: a) scăderea metabolizării drogului; b) scăderea eliminării sale din organism
- interacţiunea Trombostopului cu alte medicamente administrate în ICC (6).

Cu toate că beneficiile tratamentului anticoagulant sau antiagregant plachetar în ICC sunt evidente, totuşi nu se pot administra la toţi bolnavii din cauza riscurilor hemoragipare grave menţionate. De aceea trebuie precizate criterii stricte pentru indicaţiile diferenţiate ale tratamentului cu anticoagulante sau cu antiagregante plachetare în ICC.

CONCLUZII

1. Tromboembolismul este un factor de deces important în ICC.

2. Tratamentul anticoagulant sau antiagregant plachetar este o necesitate în ICC (respectând contraindicaţiile generale ale acestora).

3. Beneficiile tratamentului anticoagulant sau antiagregant plachetar în ICC rezultă din scăderea cu 70% a riscului de mortalitate.

4. Accidentele hemoragice majore au apărut în special sub tratamentul cu anticoagulante la bolnavii cu ICC cu stază hepatică importantă.

5. Indicaţiile tratamentului cu anticoagulante în ICC ar fi:

a) pe termen lung în: fibrilaţie atrială cronică; eveniment tromboembolic în antecedente

b) pe termen scurt (până la îndepărtarea cauzei) în: tromb intraatrial; tromb intraventricular.

6. Indicaţiile tratamentului antiagregant plachetar ar trebui să fie toate celelalte cazuri cu ICC cu risc pentru tromboembolism: FE scăzută a VS; dilatarea cavităţilor inimii; anevrismul cronic cardiac; debitul cardiac scăzut; sedentarismul.

BIBLIOGRAFIE

1. Al-Khadra A.S., Salem D.N., Rand W.M., Udelson J.E., Smith J.J., Kostam M.A., Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction, *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31, 749-753.
2. Cleland J.G.F., Anticoagulant and antiplatelet therapy in heart failure, *Curr Opin Cardiol*, 1997, 12, 276-287.
3. Diet F., Erdmann E., Significance of thromboembolism in heart failure, *Eur J Heart Failure*, 2000, 2, 1, 3-4.
4. Dries D.L., Rosenberg Y.D., Waclawiw M.A., Domanski M.J., Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with sinus rhythm: evidence of gender diference in the Studies of Left Ventricular Dysfunction trial, *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29, 1074-1080
5. Laupacis A., Boysen G., Connolly S., Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation, *Arch Intern Med*, 1994, 154, 1449-1457.
6. Levine M.H., Hirsh J., Landefeld S., Rascob G., Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment, *Chest*, 1992, 102, 352-363.
7. Loh E., Sutton M.J., Wun C.C.C., Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction, *N Engl J Med*, 1997, 336, 25-251.

NOUTATE

ROLUL INTERLEUKINEI-6 ÎN PROGNOSTICUL PACIENŢILOR CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Fiziopatologia şi tratamentul insuficienţei cardiace s-au modificat esenţial în ultimii 50 de ani. Activarea neuroumorală de exemplu are rol în progresia bolii, iar tratamentul actual cu betablocante, inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei şi antialdosteronice are rolul de a contracara efectele variaţiilor neuroumorale, înlocuind tratamentul clasic cu agenţi inotropi pozitivi, vasodilatatoare şi diuretice. Utilizarea unor markeri umorali ar ajuta la diagnosticul şi prognosticul insuficienţei cardiace. Promisiuni în acest sens sunt pentru peptidul natriuretic atrial şi cerebral, cromograninul A (un nou factor neuroumoral cu predicţie a mortalităţii) şi interleukinele. Dintre acestea, interleukina 6 (mai puţin interleukina 1, 10, 12) este cel mai bun marker pentru stratificarea riscului şi identificarea candidaţilor pentru transplant cardiac la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa III NYHA. Astfel, valorile interleukinei 6 au delimitat supravieţuitorii la 1 an după transplant cardiac, putând reprezenta astfel un predictor pe termen lung (12 luni) de mortalitate. Dintre ceilalţi markeri se discută şi rolul TNF-a şi SCD_{14} (soluble form of the leukocyte surface marker CD_{14}) dar importanţa acestora mai trebuie argumentată. Rolul IL-6 este în prezent nuanţat, în sensul că pe lângă efectele negative cunoscute, IL-6 ar avea şi un efect antiapoptotic acţionând pe receptorul GP130 din inimă. Acest efect benefic reduce astfel din valoarea prognostică pe termen scurt a acestui marker la bolnavii cu insuficienţa cardiacă clasa III NYHA (Kell R., Haunsteller A., Dengler T.J., Zugck C., Kubler W., Haass M., Do cytokines enable risk stratification to be improved in NYHA functional class III patients? Comparison with other potential predictors of prognosis, *Eur Heart J*, 2002, 23, 70-78).

F. Mitu

CARDIOSTIMULAREA ELECTRICĂ PERMANENTĂ ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ TERMINALĂ TRATATĂ PRIN HEMODIALIZĂ

Cătălina Arsenescu[1], G.I.M. Georgescu[1], A. Covic[2], Laura Briotă[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Centrul de Cardiologie Iaşi
2 Centrul de Hemodializă Iaşi

PERMANENT CARDIAC PACING FOR CHRONIC SYMPTOMATIC ATRIOVENTRICULAR BLOCK IN UREMIC HEMODIALYSED PATIENTS. A PROSPECTIVE STUDY (Abstract) : Though sudden cardiac death accounts for as much as 15% of all cause mortality in uremia, reports concerning advanced A-V block, requiring permanent cardiac pacing in end-stage renal disease (ESRD) hemodialysed (HD) patients are very few. This is the first long term prospective study reporting on systematic permanent pacemaker implantation, in a cohort of ESRD patients from a single HD unit. Between 01/06/1997 and 30/12/2001, 396 pacemakers were inserted for advanced, symptomatic A-V block in our institution, including 5 in ESRD, HD patients (M/F - 4/1, age 47-73, M±SD - 61±12 years) from a single dialysis center, treating 137 patients during the study period. Thus, the incidence and prevalence of A-V defects treated by permanent pacing in uremic patientswas 0,81% and 3,65% respectively. Conversely, the incidence and prevalence of ESRD treated by hemodialysis, among patients with advanced A-V conduction disturbances, requiring permanent pacing were 0.28% and 1.26%. Mitral valve calcifications were present in all patients ; 3 subjects also had extensive aortic valve calcifications. Left ventricular hypertrophy (echocardiographic Framingham criteria) was present in 4 patients, but the systolic function (ejection fraction and fractional shortening index) was normal in all cases, although a clinical picture of chronic heart failure was seen in 3 subjects preoperatively. A-V conduction defects were attributed to extensive metastatic calcifications, involving the cardiac squeleton, consecutive to severe hyperparathyroidism and inadvertent use of calcitriol and calcium carbonate as phosphate binders. No technical difficulties, short or long-term complications related to pacemaker implantation (4 VVI and 1 VVD devices) were encountered. Acute threshold and sensing values were similar with those of non-uremic patients. During follow-up, one patients died from a non cardiac death. If optimal hemodialysis is provided, benefits of permanent pacing are equal in uremic or non uremic patients and pacemaker implantation should be instituted as a prompt life-saving method in all dialysis patients with chronic symptomatic advanced A-V blocks. **Key words** : PERMANENT PACING, END STAGE RENAL DISEASE, HEMODIALYSIS

Cauzele majore de mortalitate şi morbiditate la bolnavii cu nefropatii cronice terminale tratate prin hemodializă sunt bolile aparatului cardiovascular, 40-60 % din decesele care apar în această populaţie specială de pacienţi datorându-se cardiopatiei ischemice, cardiomiopatiei uremice, complicaţiilor hipertensiunii arteriale, insuficienţei cardiace sau aritmiilor severe. O contribuţie particulară la morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară a uremicilor o au şi leziunile de calcificare distrofică a valvelor cordului stâng, a arterelor coronare şi a scheletului fibros al inimii. În plus, comparativ cu populaţia generală, sau cu aceea non-renală, patologia cardiovasculară survine mai precoce la toate grupele de vârstă (inclusiv la adultul tânăr) şi are o evoluţie mai rapidă, manifestările sale clinice fiind adeseori mult mai severe, iar terapia de substituţie renală prin dializă nu reduce aceste riscuri. Transplantul renal, cu toate că diminuă riscul cardiovascular, nu îl coboară la nivelul populaţiei de control (1, 8-10, 15-18, 25, 29-33, 37-39). Deşi spectrul coafectării cardiovasculare din uremia tratată prin hemodializă sau dializă peritoneală este actualmente bine cunoscut şi descris în excelente articole de sinteză (1, 9, 10, 16, 17, 29, 31, 32), în literatură informaţiile cu privire la blocurile atrioventriculare simptomatice, de grad înalt şi tratate prin cardiostimulare permanentă ale uremicilor sunt puţin numeroase şi, cu o singură excepţie (26), se referă numai la cazuri sporadice (11, 14, 20, 22, 24, 36).

În cele ce urmează sunt prezentate cinci cazuri succesive de blocuri atrioventriculare apărute într-o populaţie de pacienţi hemodializaţi pentru uremie terminală, la care tabloul clinic, sever şi ameninţător de viaţă, dominat de sincopele recurente şi de insuficienţa cardiacă a putut fi complet controlat prin cardiostimularea electrică permanentă.

Obiectivele acestui studiu sunt :

- determinarea incidenţei şi a prevalenţei blocurilor atrioventriculare simptomatice, cu indicaţie de cardiostimulare electrică permanentă, într-o populaţie de uremici trataţi prin hemodializă ;
- determinarea incidenţei şi prevalenţei uremiei cronice terminale tratate prin hemodializă, ca factor cauzal al blocurilor atrioventriculare cu indicaţie de cardiostimulare electrică permanentă ;
- descrierea particularităţilor clinice, electrocardiografice şi evolutive ale cazurilor cu uremie cronică hemodializată asociată cu bloc atrioventricular simptomatic, de grad înalt ;
- evaluarea rezultatelor clinice ale cardiostimulării electrice permanente la subiecţii uremici.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a avut un caracter prospectiv şi a fost iniţiat odată cu implantarea primului pacemaker permanent la un bolnav cu uremie cronică terminală tratată prin hemodializă. El a inclus toate cazurile cu bloc atrioventricular simptomatic de grad înalt apărute într-o populaţie de 137 pacienţi uremici din evidenţa Centrului de Hemodializă din Iaşi. Au fost implantate cu pacemaker permanent la Centrul de Cardiologie din Iaşi, toate cazurile cu indicaţii de Clasa I (19) apărute într-o perioadă de supraveghere a populaţiei uremice cu durata de 4,5 ani (1 iulie 1997 - 31 decembrie 2001). În aceeaşi perioadă, în Centrul de Cardiologie din Iaşi numărul pacienţilor implantaţi cu pacemakeri pentru tulburări de conducere atrioventriculare simptomatice, cu indicaţie pentru cardiostimularea electrică permanentă de Clasa I, a fost de 396.

Evaluarea preoperatorie a inclus examenul clinic, electrocardiograma, măsurarea radiologică a indicelui cardiotoracic (ICT), ecocardiograma transtoracică şi testele biochimice sau hematologice uzuale ; trei dintre pacienţi au fost investigaţi şi în mod invaziv, prin cateterism cardiac, coronarografie selectivă şi ventriculografie stângă. Constatările relevante ale acestei evaluări sunt prezentate în tabelele I - IV.

REZULTATE

1. *Aspecte epidemiologice*. Prevalenţa cardiostimulării electrice permanente la pacienţii uremici hemodializaţi a fost de 5/137 cazuri, sau 3,65 %, cu o incidenţă de 0,81 %. În mod reciproc, uremia cronică tratată prin hemodializă a avut o prevalenţă de 5/396 cazuri, sau 1,26 % şi o incidenţă de 0,28 %, în populaţia de bolnavi cu blocuri atrioventriculare implantaţi cu pacemaker pentru indicaţii de Clasa I.

2. *Aspectele demografice şi clinice* ale seriei celor 5 bolnavi uremici purtători de

pacemaker sunt prezentate în tabelul I. La toţi pacienţii bradiaritmia era sever simptomatică, cu sincope recurente, în 3 cazuri fiind prezentă şi insuficienţa cardiacă de clasa NYHA III. Cauzele insuficienţei renale au fost variate. Două cazuri au avut nefropatie diabetică, iar câte un caz boală polichistică renală, nefroangioscleroză hipertensivă şi glomerulonefrită cronică.

3. *Aspectele electrocardiografice* relevante apar în tabelul II. Blocul atrioventricular permanent de gradul III a fost întâlnit în 4 cazuri ; la trei dintre acestea complexul QRS avea morfologia blocului de ramură dreaptă (mBRD). Unicul caz cu bloc atrioventricular de gradul II (2/1), prezenta un interval PR de 0,24 secunde după undele P conduse la ventriculi.

Activitatea electrică ventriculară a avut frecvenţa cuprinsă între 28 şi 56/minut (M ± DS - 37 ± 11). Activitatea electrică atrială a fost de origine sinusală şi cu o frecvenţă de 64 - 112/minut (M ±DS - 71 ± 20) în toate cazurile, dar o pacientă, la care blocul atrioventricular era intermitent, a prezentat şi episoade de flutter atrial cu propagare atrioventriculară 4/1.

4. *Radiografia toracică* a evidenţiat prezenţa cardiomegaliei (ICT > 0,5) în 4 cazuri. Valoarea ICT a fost de 0,47-0,61 (M±DS - 0,55±0,06). În trei cazuri, cardiomegaliei i s-a asociat aspectul radiologic de stază pulmonară.

5. *Modificările ecocardiografice* semnificative sunt prezentate în tabelul III. Se remarcă prezenţa constantă a calcificării de inel mitral şi proporţia mare a cazurilor cu degenerescenţă calcifică nestenozantă a cuspelor valvulare aortice (3 cazuri) sau a dilatării de venă cavă inferioară (3 cazuri). Hipertrofia ventriculară stângă a fost prezentă în 4 cazuri, iar funcţia sistolică a ventriculului stâng, apreciată prin măsurarea fracţiei de ejecţie şi a fracţiei de scurtare a ventriculului stâng a fost normală în toate cazurile.

6. *Datele biologice* pertinente ale pacienţilor apar în tabelul IV şi se încadrează în tabloul paraclinic obişnuit al insuficienţei renale cronice hemodializate, tablou dominant de anemia moderată, retenţia azotată cu tendinţă la acidoză metabolică şi/sau hiperkaliemie, cât şi de nivelul seric diminuat al HDL-colesterolului.

TABELUL I

Aspecte demografice şi clinice ale bolnavilor cu insuficienţă renală cronică terminală purtători de pacemaker şi trataţi prin hemodializă

n	5
Vârsta (ani)	47-73
(M±DS)	61 ± 12
Sexul	4B / 1F
Durata cunoscută a insuficienţei renale cronice	4 luni-10 ani
> 3 ani (n)	3
Durata tratamentului prin hemodializă	6 luni-6 ani
> 2 ani (n)	4
Sincopă (n)	5
Hipertensiune arterială (n)	3
esenţială/secundară (n)	1/2
Insuficienţă cardiacă (n)	3
Clasa NYHA III (n)	3

TABELUL II

Aspecte electrocardiografice ale tulburărilor de conducere atrioventriculare la bolnavii cu insuficienţă renală cronică trataţi prin hemodializă înainte de cardiostimularea electrică permanentă

n	5
Bloc atrioventricular grad III (n)	4
QRS ≤ 0,12 secunde (n)	1
QRS > 0,12 secunde - mBRD* (n)	3
Bloc atrioventricular de grad II 2/1 (n)	1
PR - 0,024 secunde (n)	1
Activitate electrică atrială	
Sinusală (n)	5
Flutter paroxistic (n)	1
Frecvenţa ritmului sinusal (min^{-1})	64-112
M ± DS	91±20
Frecvenţa ventriculară (min^{-1})	28-56
M ± DS	37±11

*mBRD – *morfologie de bloc al ramului drept*

TABELUL III

Modificări ecocardiografice ale bolnavilor cu insuficienţă renală cronică terminală trataţi prin hemodializă şi cu indicaţie de cardiostimulare electrică permanentă

	n
Calcificarea inelului mitral	5
Calcificarea cuspelor aortice	3
Regurgitare mitrală grad I - II	2
Regurgitare tricuspidiană grad II	1
Dilatarea venei cave inferioare	3
Hipertrofie ventriculară stângă	4
	%
Fracţie de ejecţie	56-70
M ± DS	37±11
Fracţie de scurtare	24-32
M ± DS	28±4

7. *Investigaţiile invazive* au fost efectuate la trei pacienţi cu dureri toracice anterioare de aspect clinic echivoc, având ca scop confirmarea sau excluderea cardiopatiei ischemice. Coronarografia selectivă a evidenţiat leziuni tricoronariene nerevascularizabile într-un caz, fiind normală la restul pacienţilor. În toate trei cazurile ventriculografia a fost normală, la fel ca şi fracţia de ejecţie, cu valori cuprinse între 60 % şi 75 %. Presiunea telediastolică ventriculară stângă a avut valorile de 6 mm Hg în două cazuri şi de 19 mm Hg în al treilea caz.

8. *Cardiostimularea electrică permanentă* s-a realizat cu pacemakeri şi electrozi BIOTRONIK, fiind de tip VVIP unipolar în 4 cazuri (implantate cu stimulatoare PIKOS 01, fig. 1a şi b cu electrozi TIR 60 UP) şi de tip VDDC bipolar într-un caz (stimulat cu un generator KAIROS SL, fig. 2a şi b, cu "single pass lead" SL 60/15 BP).

Calea de abord pentru inserţia electrozilor de cardiostimulare permanentă a fost vena cefalică dreaptă descoperită chirurgical în 4 cazuri şi vena subclaviculară dreaptă cateterizată prin puncţie, cu tehnica Seldiger, într-un caz. Pragul "acut" de stimulare al ventriculului drept a avut valori cuprinse între 0,4 V şi 0,8 V (M ± DS - 0,6 ± 0,2 V), iar nivelul de sensing unipolar din ventriculul drept a depăşit 8 mV în toate cazurile. În cazul stimulat în mod VDD, nivelul de sensing bipolar la electrozii din atriul drept a depăşit 2 mV.

TABELUL IV

Valorile preoperatorii ale unor parametri biologici uzuali ai bolnavilor cu insuficienţă renală terminală trataţi prin hemodializă şi cu indicaţie de cardiostimulare electrică permanentă

	Valori extreme	M±DS
Creatinină (mg %)	4,9 - 10	6,32 ± 2,1
Na (mEq/l)	134 - 138	136 ± 1
K (mEq/l)	4,4 - 5,8	5,1 ± 0,6
Ca (mmol/l)	0,82 - 1,29	1,06 ± 0,18
Rezervă alcalină (mEq/l)	15 - 24	18,4 ± 3,5
Colesterol	140 - 255	180 ± 65
Trigliceride (mg %)	66 - 167	108 ± 52
HDL-C (mg %)	24 - 35	28 ± 6
LDL-C (mg %)	107 - 166	123 ± 30
Hb (g%)	9,5 - 14,0	11,0 ± 1,6
Trombocite (mmc^{-1})	110.000 - 256.000	170.000 ±59.000

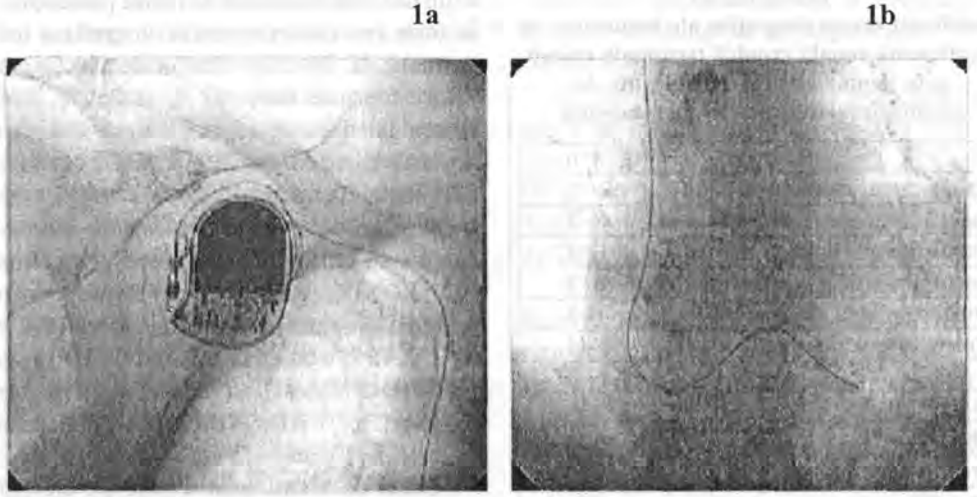


Fig. 1. a Pacemaker unipolar VVIP Biotronik Pikos 01 în regiunea subclaviculară dreaptă ; electrod Biotronik TIR 60 - UP cu vârful poziţionat în apexul ventriculului drept. b Cardiostimulare electrică permanentă în mod VVI a ventriculului drept

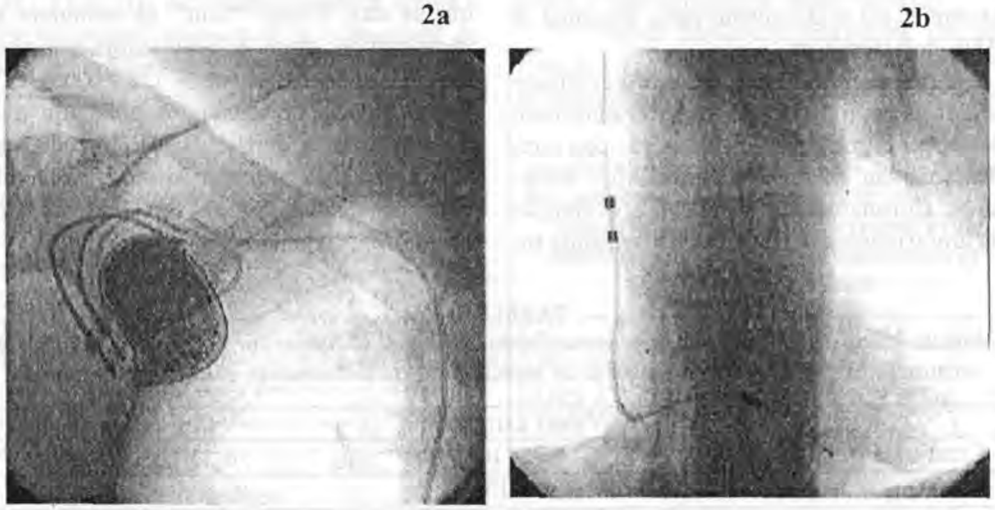


Fig. 2. a. Pacemaker bipolar VDDC Biotronik KAIROS SL în regiunea subclaviculară dreaptă ; electrod "single pass" bipolar Biotronik SL 60-15 BP, poziţionat cu vârful la apexul ventriculului drept şi cu inelele pentru sensingul undei P în regiunea superioară a atriului drept.
b. Cardiostimulare electrică permanentă în mod VDD. Se observă conservarea secvenţei atrioventriculare normale ; fiecare undă P declanşează, după un interval fiziologic, un stimul electric pentru depolarizarea ventriculului drept. Numărul sistolelor ventriculare este determinat fiziologic de variaţia frecvenţei undelor P, facilitând adaptarea optimă a debitului cardiac la efort.

În trei cazuri implantarea pacemakerului permanent a fost precedată de cardiostimulare electrică temporară instituită de urgenţă, cu electrod bipolar introdus în ventriculul drept pe calea venei subclaviculare stângi.

9. *Durata urmăririi pacienţilor* după cardiostimularea electrică permanentă a variat între 6 şi 24 luni. Complicaţiile cardiostimulării au fost hematomul local cu resorbţie spontană, într-un caz şi creşterea pragului de stimulare, rezolvată prin reprogramarea corespunzătoare a stimulatorului, într-un alt caz. Un pacient a decedat după 8 luni de urmărire, în urma unui ulcer duodenal hemoragic dezvoltat pe fond de ciroză hepatică, ambele boli având confirmare operatorie. În contrast cu datele din literatură, nu am observat apariţia unor obstrucţii trombotice sau stenotice ale venelor subclaviculare purtătoare de electrod (14, 20, 22, 36).

DISCUŢII

Morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară crescută a bolnavilor cu insuficienţă renală cronică tratată prin hemodializă depinde de numeroşi factori : afectarea aterosclerotică sau calcifiantă, precoce şi cu evoluţie accelerată, a arterelor coronare mari, boala ocluzivă a ramurilor coronare intramurale, cardiomiopatia uremică, valvulopatiile distrofice calcifiante ale inimii stângi, hipertensiunea arterială, dislipidemia uremică aterogenă, hipertrofia ventriculară stângă, cât şi de complicaţiile subsecvente acestor condiţii patologice - aritmiile şi insuficienţa cardiacă (1, 3, 8-10, 13, 16, 17, 25, 31). De aceea, insuficienţa renală cronică este actualmente considerată ca un factor de risc cardiovascular de sine stătător, important şi cu influenţe nocive complexe, rezultate din interacţiunea a numeroase componente agresive : dislipidemia, hiperhomocisteinemia, hipoalbuminemia, starea inflamatorie cronică, hiperparatiroidismul, componente care operează sinergic şi într-un "climat" dominat de hipertensiunea arterială şi/sau de sindromul hiperkinetic, la a cărui apariţie contribuie anemia cronică, hiperhidratarea şi fistula arterio-venoasă (2, 3, 5-7,9, 15, 18, 23, 29, 37).

1. *Incidenţa şi prevalenţa blocurilor atrioventriculare simptomatice* în populaţia uremică. La uremici, moartea subită are o prevalenţă de 5% - 15% (8, 10, 15), dar contribuţia blocului atrioventricular de grad înalt la apariţia acestui eveniment final nu este cunoscută. Despre tratamentul cu pacemakeri al blocurilor atrioventriculare cronice din uremie există doar date sporadice, care relatează numai cazuri individuale (11, 14, 24, 36). O singură referinţă, cu caracter retrospectiv, menţionează un număr de 7 cazuri de pacemakeri implantaţi la pacienţi cu uremie cronică terminală tratată prin hemodializă, apărute într-o perioadă de 10 ani şi cu o incidenţă de 0,68 %, de 2,3 ori mai mare în populaţia uremică decât în populaţia generală a aceluiaşi spital (26), dar această publicaţie nu evaluează şi contribuţia reciprocă a uremiei terminale ca factor cauzal al blocurilor atrioventriculare. De aceea, prevalenţa de 3,65 % şi incidenţa de 0,81 % a blocurilor atrioventriculare tratate cu pacemakeri la uremicii terminali, ca şi prevalenţa de 1,26 % şi incidenţa de 0,28 % a uremiei cronice terminale printre cauzele blocurilor atrioventriculare relatate în studiul nostru sunt cifre cu un caracter inedit. Acurateţea acestor valori este asigurată şi de faptul că în Centrul de Cardiologie şi în Centrul de Hemodializă din Iaşi se concentrează, în cvasitotalitatea lor, pacienţii cu patologia cardiorenală menţionată, cazurile provenind dintr-un teritoriu populat de 4,8 milioane locuitori.

2. *Particularităţile blocurilor atrioventriculare protezate cu pacemakeri la bolnavii uremici trataţi prin hemodializă.* În cazuistica proprie vârsta medie a pacienţilor este cu aproximativ 10 ani mai redusă decât aceea de 65-75 ani a pacienţilor nonuremici cu

indicaţie de cardiostimulare electrică permanentă pentru bloc atrioventricular câştigat. Cel mai tânăr pacient, cu vârsta de numai 47 ani, confirmă tendinţa la afectare cardiovasculară precoce, proprie pacienţilor cu uremie terminală, pe care o semnalizează literatura (6, 16, 32, 37). Au fost afectaţi prin bloc atrioventricular în mod predominant, bărbaţii (4/5 cazuri) şi pacienţii cu o insuficienţă renală cronică cunoscută de cel puţin 3 ani (3/5 cazuri) şi tratată prin hemodializă de minimum 2 ani (4/5 cazuri).

Bradiaritmia a fost sever simptomatică, producând sincope recurente în toate cazurile şi insuficienţă cardiacă la trei dintre bolnavi. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, hipertrofia ventriculară stângă, constant prezentă, s-a asociat cu o fracţie de ejecţie normală, încât decompensarea cardiacă poate fi justificată numai prin scăderea frecvenţei cardiace, prin disociaţia atrioventriculară, prin hipervolemia cu distensie a venei cave inferioare, care însoţeşte frecvent hemodializa şi prin disfuncţia diastolică a ventriculului stâng hipertrofic ; remisiunea completă a insuficienţei cardiace, după numai 24-48 ore de cardiostimulare electrică temporară sau permanentă, confirmă rolul cheie al bradiaritmiei în precipitarea decompensării cardiace.

Etiologia insuficienţei renale a fost variată şi nu pare a fi produs o influenţă semnificativă asupra severităţii tabloului clinic, dar contribuţia hipertensiunii arteriale esenţiale (1 caz) sau secundare (2 cazuri) la apariţia hipertrofiei ventriculare stângi şi a calcificărilor de inel mitral şi cuspe aortice (tabelul 3) pare a fi neîndoielnică.

3. *Aspecte tehnice ale cardiostimulării electrice.* În trei cazuri, cu sincope recurente şi insuficienţă cardiacă congestivă, cardiostimularea electrică temporară VVI, instituită în urgenţă pentru 24-48 ore, a înlăturat imediat ameninţatea vitală şi a corectat manifestările de insuficienţă cardiacă, facilitând evaluarea preoperatorie a pacienţilor în condiţii stabile. Implantarea de pacemaker permanent, efectuată cu metoda standard, nu a întâmpinat dificultăţi deosebite, remarcându-se valorile excelente ale nivelului de sensing şi ale pragului de stimulare ventricular drept pe care le prezintă pacienţii uremici, asemănătoare cu acelea măsurate la subiecţii cu funcţie renală normală.

Este de presupus că modul optim de carstimulare electrică permanentă al bolnavilor cu hipertrofie ventriculară stângă şi disfuncţie diastolică ar fi trebuit să fie VDD sau DDD(R), însă din considerente economice cardiostimularea permanentă VDD a fost posibilă numai într-un singur caz (19, 34). Totuşi, evoluţia clinică imediată a tuturor bolnavilor a fost excelentă, iar în timpul urmăririi la distanţă nu au apărut malfuncţii de pacemaker şi nici agravări ale stării clinice cardiovasculare sau renale.

Deşi afectaţi de două condiţii patologice serioase, insuficienţa renală cronică terminală şi blocul atrioventricular simptomatic de gradul II (2/1) sau de gradul III, sub cardiostimulare electrică permanentă uremicii par a avea asigurată o evoluţie favorabilă pe termen lung, dată fiind absenţa disfuncţiei sistolice a ventriculului stâng şi/sau a stenozelor coronare semnificative (în două din cele 3 cazuri investigate prin coronarografie), cu condiţia asigurării unei hemodialize de calitate.

4. *Mecanismul patogenic potenţial al blocurilor atrioventriculare cronice la bolnavii cu insuficienţă renală terminală.* Calcificarea scheletului fibros al inimii, detectabilă prin ecocardiografie in inelul valvei mitrale la totalitatea pacienţilor şi în cuspele valvei aortice la 3/5 cazuri, pare a fi elementul patogenic dominant. Relaţia anatomică de proximitate a acestei structuri cu regiunea nodohisiană şi cu bifurcaţia fasciculului His favorizează întreruperea propagării normale a excitaţiei de la atrii la ventriculi ca urmare a extinderii calcificărilor în interiorul sistemului de conducere şi a întreruperii continuităţii sale (4, 12, 20, 22, 27, 28, 31, 35, 36), iar prevalenţa calcificărilor de inel mitral şi valvă aortică este crescută la uremicii trataţi prin hemodializă, sau prin dializă peritoneală (21).

Condiţile hemodinamice şi metabolice existente în uremia cronică favorizează procesul de calcificare precoce şi extensivă a scheletului fibros cardiac şi a valvelor inimii stângi. Trauma hemodinamică permanentă, exercitată de circulaţia sistemică hiperkinetică este determinată de hipertensiunea arterială, de hipervolemie, de anemia cronică şi de prezenţa fistulei arteriovenoase, factori care produc un flux sanguin transvalvular rapid şi turbulent. Pe acest fond, se suprapun în mod frecvent anomalii metabolice coexistente cu sau specifice pentru uremie, care favorizează calcificarea ectopică a structurilor cardiace : diabetul zaharat, dislipidemia uremică, aterogenă sau dezechilibrele fosfocalcice. La uremici, calcificările distrofice valvulare se asociază frecvent cu creşterea produsului Ca x P, iar factorul patogenic determinant al depunerii de calciu în scheletul fibros cardiac şi în valve pare a fi insuficientul control terapeutic al hiperfosfatemiei, hipercalcemia şi hipersecreţia de parathormon având şi ele o contribuţie certă (2, 4, 7, 12, 15, 19, 25, 31).

Uneori, acţiuni terapeutice inadecvate, precum administrarea excesivă de calcitriol sau utilizarea de agenţi chelatatori ai fosfaţilor care conţin în structura lor ionul Ca^{2+}, stimulează absorbţia intestinală excesivă a calciului şi a fosfaţilor, iar creşterea produsului Ca x P şi hiperfosfatemia secundară favorizează depunerea ectopică tisulară de calciu (18, 31, 40). În câteva cazuri, verificate anatomic, administrarea de vitamina D_3 la uremicii cu un produs Ca x P > 70 a stimulat hiperplazia adenomatoasă glandelor paratiroide, urmată de calcificarea metastatică a sistemului de conducere cardiac şi de moarte subită, sau dimpotrivă, ablaţia adenomului paratiroidian al unui bolnav hemodializat a avut ca efect dispariţia blocului atrioventricular total (11, 14).

CONCLUZII

În acest studiu cu caracter prospectiv, incidenţa blocurilor atrioventriculare cu indicaţie de cardiostimulare electrică permanentă la uremicii dializaţi a fost de 0,81%, superioară aceleia de 0,68% comunicate în singurul studiu retrospectiv existent în literatură şi de aproximativ 3 ori mai mare decât incidenţa blocului atrioventricular cu indicaţie de pacemaker în populaţia spitalicească generală (26).

Elementul patogenic central al tulburării de conducere este calcificarea scheletului fibros al inimii. Rezolvarea terapeutică a acestei complicaţii redutabile a facilitat controlul insuficienţei cardiace şi a diminuat riscul de sincopă sau de moarte subită, asigurând o bună supravieţuire pe termen lung a pacienţilor uremici, implantarea de pacemaker fiind o intervenţie minoră, benignă şi lipsită de incidente operatorii sau de complicaţii pe termen lung.

De aceea, credem că implantarea de pacemaker la bolnavul uremic dializat trebuie abordată într-un mod nerestrictiv, similar cu implantarea efectuată la pacientul non uremic, mai ales dacă este asigurată o bună terapie de substituţie renală.

BIBLIOGRAFIE

1. Acker I, Ivens K, Grabensee B. et al., Cardiovascular risk factors and disease after renal transplantation, *Int Urol Nephrol*, 1998, 30, 777-778.
2. Amann K., Grass M.L., London G.M. et al., Hyperphosphataemia. A silent killer of patients with renal failure, *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14, 2085-2087.

3. Amann K., Ritz E. ; Microvascular disease - The Cinderella of uraemic heart disease, *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15, 1493-1503.
4. Arnsdorf M.F., Verdina R., Atrioventricular nodal conduction abnormalities, in : *Cardiac arrhythmia : mechanisms, diagnosis and management*, 2nd ed., eds. Podrid P.I., Kowey P.R., Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, 671-691.
5. Avram M.M., Goldwasser P, Burrell D.E. et al. ; The uremic dislipidemia : a cross sectional and longitudinal study, *Am J Kidney Dis*, 1992, 20, 324-335.
6. Burton A.G., Shemin D., Lapone K.L. et al., Hyperhomoysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients : a matched case - control study, *Atherosclerosis*, 1996, 125, 91-101.
7. Black G.A., Hubert-Shearon T.E., Levin N.W. et al., Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national study, *Am J Kidney Dis*, 1998, 31, 607-617.
8. Cheng A.K., Sarnak M.J., Yan G. et al., Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patients, *Kidney Int*, 2000, 290, 697-701.
9. Covic A., Gusbeth-Tatomir Paul, Covic M., Epidemia cardiovasculară la pacienţii renali, *BMJ (ediţia română)*, 2001, 8, 310-312.
10. Culleton B.F., Lasson M.G., Wilson P.W. et al., Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insuffciiency, *Kidney Int*, 1999, 56, 2214-2219.
11. Dreher W., Shelp W., Parathyroidectomy as treatment for a-v block in chronic dialysis patient. Reversal after parathyroidectomy, *JAMA*, 1975, 234, 954-955.
12. Feigenbaum H., *Echocardiography*, 5th ed., Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1994, 325-329.
13. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarvak M.J., Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease, *Am J Kidney Dis*, 1998, 32 (suppl 3), S112-S119.
14. Fujimoto S., Hisanaga S, Yamatomo Y. et al., Tertiary hyperparathyroidism associated with metabolic cardiac calcifications in a haemodialyzed patient, *Int Urol Nephrol*, 1991, 23, 285-292.
15. Goldsmith D.J.A., Covic A., Sambrook P.A. et al., Vascular calcification in long term hemodialysis patients in a single unit. A retrospective analysis, *Nephrol*, 1997, 77, 37-43.
16. Goldsmith D.J.A., Covic A., Coronary artery disease in patients with renal failure, *Int J Clin Pract*, 2001, 55, 196-210.
17. Goldsmith D.J.A., Covic A., Coronary artery disease in uremia : etiology, diagnosis and therapy, *Kidney Int*, 2001, 60, 2059-2070.
18. Goodman W.G., Goldin J., Kvizan B.D. et al., Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis, *N Eng J Med*, 2000, 342, 1478-1483.
19. Gregoratos G., Cheitlin M.D., Cornill A. et al., ACC/AHA guideliness for implantation of cardiac pacemakers and antiarhythmic devices, *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31, 1175-1209.
20. Henderson R.R., Santiago L.M., Spring D.A. et al., Metastatic myocardial calcification in chronic renal failure, presenting as atrioventricular block, *N Eng J Med*, 1971, 284, 1252-1253.
21. Hunting J., Progression of valvular sclerosis in end stage renal disease treated by long term peritoneal dialysis, *Clin Cardiol*, 1992, 15, 745-750.
22. Isotalo P.A., Halil A., Green M. et al., Metastatic calcification of the cardiac conduction system with heart block : an under-reported entity in chronic renal failure patients, *J Forensic Sci*, 2000, 45, 1335-1338.
23. Kennedy R., Does renal failure cause an atherosclerotic millieu in patients with end stage renal disease ?, *Am J Med*, 2001, 110, 198-204.
24. Kohno H., Hisahara M., Umesue M. et al., Permanent cardiac pacing in patients on chronic dialysis, *Nippon Kyobu Gekka Gokkai Lasshi*, 1991, 39, 992-995.
25. Lazarus J.M., Lowrie E.G., Hampers C.L. et al., Cardiovascular disease in uremic patients on hemodyalisis, *Kidney Int*, 1975, 2 (suppl), 167-175.
26. Leman R.B., Kratz J.M., Gazes P.C., Permanent cardiac pacing in patients on chronic renal dialysis, *Am Heart J*, 1985, 110, 1242-1244.

27. Lev M., Anatomic basis for atrioventricular block, *Am J Med*, 1964, 37, 742-748.
28. Lev M., The pathology of complete atrioventricular block, *Progr Cardiovasc Dis*, 1964, 6, 317-326.
29. Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E. et al., Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal failure : What do we know ? What do we need to learn ? Where do we go from here ?, *Am J Kidney Dis*, 1998, 32, 813-906.
30. Locsey L., Kovacs P., Worum I. et al., Complex arrhythmia analysis in uraemic haemodialysed patients, *Int Urol Nephrol*, 1984, 16, 181-183.
31. London G.M., Pannier B., Marchais S.J. et al., Calcification of the aortic valve in the dialysed patient, *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11, 778-783.
32. Parfrey P.S., Cardiac disease in dialysis patients ; diagnosis, burden of desease, prognosis, risk factors and management, *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15 (suppl 5), S58-S68.
33. Raine A.F., Margreiter F., Brunner F.P. et al., Report on the management of renal failure in Europe, *Nephrol Dial Transplant*, 1992, 7 (suppl 2), S7-S35.
34. Shonker A., Saksena G., Cardiac pacemakers, in : *Cardiac arryhthmias : mechanisms, diagnosis and management*, 2nd ed., eds. Podrid P.J., Kowey P.R., Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, 323-356.
35. Shurmur S. W., D'Elia J.A., Gleason R.E. et al., Cardiac conduction defects associated with aortic and mitral valve calcification in dialysis patients, *Ren Fail*, 1990, 12, 103 - 107.
36. Suzuki Y., Sokkai A., Kuba E. et al., A case report of aortic valve stenosis combined with complete a-v block during chronic hemodialysis, *Kyobu Gekka*, 1993, 46, 528-531.
37. Wheeler D.C., Baigent C., Cardiovascular risk factors in chronic renal failure, in : *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*, eds. Lascalza J., London G.M., Ed. Oxford University Press, Oxford, 2000, 3-28.
38. Urena P., Malergue M.C., Goldfarb B. et al., Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients : analysis of risk factors, *Nephrol*, 1999, 20, 217-225.
39. *** The USDR dialysis morbidity and mortality study : Wave 2. US Renal Data System, *Am J Kidney Dis*, 1997, 30 (suppl 1), S67-S85.
40. *** The US Renal Data System. Annual data report. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda MD, 1998.

NOUTATE

TELITROMICINA - ALTERNATIVĂ ÎMPOTRIVA BACTERIILOR GRAMM POZITIVE REZISTENTE LA ANTIBIOTICE BETA-LACTAMICE ŞI LA MACROLIDE

Telitromicina este primul compus al unei noi clase de antibiotice semisintetice numite ketolide. Face parte din familia macrolide - lincosamide - streptogramina - B (MLS_B), având acelaşi mecanism de acţiune (inhibarea sintezei proteinelor bacteriene). Telitromicina este foarte activă pe coci Gramm pozitivi (pneumococi, streptococi), inclusiv pe cei rezistenţi la peniciline, cefalosporine sau macrolide. Este activă şi pe *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae* şi *Mycoplasma pneumoniae*. Nu este activă pe enterococii rezistenţi la Vancomicină şi pe stafilococii rezistenţi la Meticilină. Penetrează rapid în lichidul bronho-pulmonar, amigdale, sinusuri şi în urechea medie, se concentrează şi în polimorfonucleare. Este bine tolerată, fiind administrată pe cale orală, o dată pe zi. Efecte adverse semnalate frecvent sunt diareea, greţurile, mai rar vărsături şi cefalee. Telitromicina este o bună alternativă la macrolide, indicată pentru tratamentul pneumoniei, al bronşitelor cronice acutizate, sinuzitelor maxilare acutizate, faringitelor sau amigdalitelor la adult. Nu este indicată în tratamentul infecţiilor nosocomiale. (Barman Balfour J.A., Figgitt E.P., Telithromycin, *Drugs*, 2001, 61 (6), 815-829)

Cristina-Mihaela Ghiciuc

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

TRATAMENTUL CU INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Rodica Ghiuru, C. Rezuş
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Medicală "I. Enescu"

TREATMENT WITH ANGIOTENSINE CONVERSION ENZYME INHIBITORS IN HEART FAILURE (Abstract). The appearance of the Angiotensine Conversion Enzyme Inhibitors represents one of the most important events in cardio-vascular therapy, beeing much utilized in the last few years. The present study had as a main aim the evaluation of the benefit of the treatment with ACE Inhibitors in heart failure. Analyzing the results obtained, we can appreciate that ACE Inhibitors have a real benefit in patients with heart failure, improving the performance of physical effort and the life quality. **Key words:** HEART FAILURE, ANGIOTENSINE CONVERSION ENZYME INHIBITORS, TREATMENT.

Mediatorii umorali exercită un rol esenţial în remodelarea miocardică (17, 18). În urma activării mecanismelor neuroumorale, mediatorii eliberaţi exercită două efecte opuse: vasoconstrictor (noradrenalina, sistemul renină-angiotensină-aldosteron, argininvasopresina, endotelina, citokinele) (6, 16) şi vasodilatator (peptidele natriuretice, dopamina, PGI2, bradikinina) (12). Insuficienţa cardiacă se caracterizează prin predominanţa efectelor vasoconstrictoare (12), astfel încât, în prezent sunt cercetate substanţe cu rol inhibitor al mediatorilor vasoconstrictori, sau cu rol de accentuare a acţiunii mediatorilor vasodilatatori (6, 12).

Stimularea sistemului renină-angiotensină, sistemic şi tisular, are un rol esenţial în producerea şi evolutivitatea insuficienţei cardiace, astfel încât inhibarea sa cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (1, 7, 9) este deosebit de benefică.

Administraţi în terapie cronică, IECA previn evoluţia spre insuficienţa cardiacă şi ameliorează starea clinică a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă deja constituită, determinând inclusiv regresia hipertrofiei miocardice (1, 7).

Efectele favorabile ale IECA se explică prin scăderea producţiei de angiotensină II şi conservarea nivelului de bradikinină cu vasodilataţie arteriolară şi venoasă, natriurează cu conservarea potasiului, inhibarea setei, reducerea tonusului simpatic, acţiune antiproliferativă la nivel cardiac şi vascular, echilibrare a funcţiei endoteliului vascular cu efecte vasodilatatoare, antiproliferative, antiagregante plachetare şi profibrinolitice.

Aplicaţi în tratamentul insuficienţei cardiace cronice, IECA ameliorează hemodinamica, reduc şi previn remodelarea ventriculară stângă, reduc evenimentele ischemice coronariene şi aritmiile, reduc şi previn remodelarea vasculară şi restaurează vasodilataţia mediată de flux (1, 14, 15).

SCOPUL LUCRĂRII

Lucrarea prezentă are drept scop aprecierea evolutivităţii insuficienţei cardiace cronice sub tratament cu IECA asociat tratamentului clasic digitalo-diuretic.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe două loturi de bolnavi cu insuficienţă cardiacă în clasa III sau IV NYHA, care erau sub tratament cronic digitalo-diuretic. Primul lot, denumit Lot I şi constituind lotul experimental, a cuprins 80 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă la care, alături de tratamentul clasic digitalo-diuretic, s-a introdus şi tratamentul cu IECA.

Al doilea lot, denumit Lot II, alcătuit din 70 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă a rămas în continuare numai sub tratament digitalo-diuretic, constituind lotul martor. IECA ales a fost Enalaprilul, utilizându-se preparatul Enalap (EIPICO) în doză de 20 mg/zi. Pacienţii au fost monitorizaţi iniţial pe o perioadă de 14 zile de spitalizare şi ulterior, la domiciliu, pe o perioadă de 4 luni. Caracteristicile loturilor de bolnavi studiaţi sunt prezentate în tabelul I.

Criteriile de apreciere a insuficienţei cardiace şi a stadiului de gravitate au fost: ortopneea, elementele de stază pulmonară (raluri crepitante, hidrotorace), elementele de stază periferică (edeme la membrele inferioare, hepatomegalie, turgescenţa jugularelor, refluxul hepatojugular), oliguria (500-700 ml/24 h), frecvenţa cardiacă >100 bătăi/min, prezenţa tulburărilor de ritm şi de conducere, prezenţa suflurilor cardiace,

TABELUL I
Caracteristicile loturilor de bolnavi studiaţi

Specificare	**Lot I (trat. digitalo-diuretic+Enalapril)**	**Lot II (trat. digitalo-diuretic)**
Total bolnavi (nr.)	80	70
Bărbaţi (nr.)	45	30
Femei (nr.)	35	40
Vârsta medie (ani)	60,2 ± 2,6	61,3 ± 2,0

TABELUL II
Cauzele de insuficienţă cardiacă clasele III-IV NYHA la lotul I (experimental)

Nr. crt.	**Cauza**	**Nr.**	**%**
1	HTA esenţială	22	27,5
2	Valvulopatii	20	25,0
3	Cardiomiopatie dilatativă etanolică	14	17,5
4	Cardiopatie ischemică dureroasă	10	12,5
5	Tulburări de ritm şi de conducere	5	6,3
6	Cauze mixte	9	11,2

TABELUL III
Cauzele de insuficienţă cardiacă clasele III-IV NYHA la lotul II (martor)

Nr. crt.	**Cauza**	**Nr.**	**%**
1	HTA esenţială	18	25,7
2	Valvulopatii	19	27,1
3	Cardiomiopatie dilatativă etanolică	11	15,7
4	Cardiopatie ischemică dureroasă	10	14,3
5	Tulburări de ritm şi de conducere	5	7,1
6	Cauze mixte	7	10,0

indicele cardio-toracic $> 0,50$, fracţia de ejecţie $< 0,40$.

Monitorizarea de laborator a vizat investigaţii paraclinice de rutină urmărindu-se etiologia insuficienţei cardiace, stadializarea acesteia, precum şi efectele secundare ale tratamentului cu IECA. S-au efectuat examenul de sânge (uree, creatinină, colesterol, trigliceride, markerii de citoliză hepatică, electrolitemia, hemoleucograma completă); examenul sumar de urină (proteinuria, sedimentul urinar); examenul de urină din 24 h; EKG; FO; Radiografia toracică cu indicele cardio-toracic.

Examenul ecocardiografic a servit la aprecierea disfuncţiei ventriculare stângi, oferind informaţii despre: funcţiile sistolică şi diastolică, modificările de grosime parietală şi diametrele cavitare, modificări ale aparatului valvular, existenţa trombozei, hipokinezii, akinezii, diskinezii de segmente sau tulburări difuze de contracţie (13).

Analiza celor două loturi în funcţie de etiologia insuficienţei cardiace este prezentată în tabelele II şi III.

Analiza lotului experimental comparativ cu lotul martor, în funcţie de etiologia insuficienţei cardiace, a arătat că HTA reprezintă cea mai frecventă cauză, fiind urmată de valvulopatii, cardiomiopatie dilatativă etanolică şi cardiopatie ischemică. Studiile epidemiologice actuale demonstrează că, cea mai frecventă cauză de insuficienţa cardiacă este cardiopatia ischemică, iar dintre bolile coronariene, infarctul miocardic este pe primul loc (13).

REZULTATE

Studiul clinic şi paraclinic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă clasa III şi clasa IV NYHA, trataţi digitalo-diuretic în asociere cu IECA, a arătat o ameliorare netă a acestora în comparaţie cu lotul martor, tratat numai cu digitalo-diuretice.

Din analiza rezultatelor apreciate după 14 zile de tratament asociat Enalapril + tratament digitalo-diuretic, se constată că majoritatea pacienţilor decompensaţi cardiac evoluează favorabil, cu ameliorarea dispneei, scăderea frecvenţei cardiace, dispariţia stazei pulmonare şi periferice, respectiv ameliorarea hemodinamică (tab. IV). Această evoluţie este evident favorabilă în comparaţie cu lotul martor. Evoluţia staţionară şi agravarea sunt într-o proporţie net superioară la lotul martor faţă de lotul experimental.

Acelaşi aspect se evidenţiază şi după 4 luni de tratament ambulator, situaţia fiind prezentată în tabelul V.

Pacienţii consideraţi amelioraţi au prezentat o evoluţie favorabilă a tabloului clinic, o diureză $\geq$ 1000 ml/24 h, scăderea frecvenţei cardiace sub 80 bătăi/min şi creşterea fracţiei de ejecţie $> 0,40$. Bolnavii cu hipertensiune arterială esenţială şi insuficienţă cardiacă beneficiază cel mai mult de tratamentul cu IECA în asociaţie cu digitalo-diuretice (2).

Analizându-se rezultatele studiului nostru, în funcţie de etiologie, se constată un beneficiu net în insuficienţa cardiacă, având drept cauză cardiomiopatia dilatativă etanolică (CMD) şi valvulopatiile, urmând cardiopatia ischemică şi cauzele mixte (tabelul VI).

TABELUL IV

Bilanţul evolutiv al celor două loturi după 14 zile de tratament intraspitalicesc

Rezultate	Lot I		Lot II	
	Nr.	%	Nr.	%
Ameliorarea stării clinice	72	90,0	40	57,1
Evoluţie staţionară	5	6,2	20	28,6
Agravare	3	3,7	10	14,3
Decese	0	0	0	0

TABELUL V

Bilanţul evolutiv la lot I versus lot II după 4 luni de tratament ambulator

Rezultate	Lot I		Lot II	
	Nr.	%	Nr.	%
Ameliorarea stării clinice	65	81,2	42	60,0
Evoluţie staţionară	9	11,3	21	30,0
Agravare	6	7,5	6	8,6
Decese	0		1	1,4

TABELUL VI

Bilanţul evolutiv în funcţie de etiologie în insuficienţa cardiacă la lotul I (apreciat după 4 luni de tratament)

Boala	%	Ameliorare	Staţionar	Agravare	Decese
HTA	"	77,2	17,8	5,0	-
Cardiomiopatie dilatativă etanolică	"	75,7	16,5	7,8	
Valvulopatii	"	54,5	26,1	19,4	-
Cardiopatie ischemică	"	44,6	55,4	-	-
Cauze mixte	"	39,4	40,1	20,5	

Analiza efectelor secundare ale Enalaprilului pe perioada de studiu a arătat o incidenţă scăzută a acestora, singurele simptome relatate de un număr mic de pacienţi fiind cefaleea, palpitaţiile şi hipotensiunea arterială. O pacientă a prezentat tuse impunându-se întreruperea tratamentului.

Celelalte efecte secundare specificate în literatura de specialitate (sindrom nefrotic, neutropenie, agranulocitoză, pancitopenie, creşterea creatininei, reducerea activităţii fizice, pemfigus, edem laringian, hepatocitoliză, sindrom colestatic, fluch, ruch) nu au apărut la lotul studiat.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Tratamentul cu IECA asociat tratamentului digitalo-diuretic în insuficienţa cardiacă clasele III şi IV NYHA ameliorează net tabloul clinic şi paraclinic al bolii în comparaţie cu pacienţii trataţi numai digitalo-diuretic (1, 9).

Studiul CONSENSUS realizat cu Enalapril a demonstrat o reducere de la 44% la 26% a mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă în stadiul IV (1). O tendinţă similară a reducerii mortalităţii a fost observată utilizându-se tratamentul cu Captopril (3, 4, 5, 15), iar studiul V-HeFTII a confirmat un beneficiu al IECA asupra supravieţuirii, putându-se concluziona că aceştia au o indicaţie indiscutabilă în tratamentul insuficienţei cardiace severe (1, 9).

Rezultatele studiului nostru sunt în concordanţă cu trialurile mari controlate (cu captopril, enalapril, trandolapril, ramipril, perindopril etc.) care arată că IECA reduc clasa NYHA la 50-80% dintre subiecţi (1, 9). Instalarea HVS reprezintă un element de gravitate atât prin complicaţii, cât şi prin regresia sa dificil de obţinut (8).

De asemenea, scad cu 15% spitalizările pentru insuficienţă cardiacă, reduc mortalitatea la un an cu 16% în insuficienţa cardiacă moderată şi cu până la 31% în insuficienţa cardiacă severă. IECA reduc mortalitatea cu 19-27% în disfuncţia ventriculară stângă, simptomatică sau nu, ce urmează unui infarct de miocard (1, 9).

Ghiduri ale Societăţilor Cardiologice Americane şi Europene recomandă IECA drept clasă de medicamente de elecţie în tratamentul insuficienţei cardiace cronice, precizându-se stabilirea unei doze optime, la niveluri apropiate de cele utilizate în trialuri. Cu toate acestea, în practică, IECA sunt încă subutilizaţi şi subdozaţi, neglijându-se faptul că beneficiul apare în timp. Indicaţi în insuficienţa cardiacă severă (clasa III-IV NYHA), IECA ameliorează simptomatologia, prelungind supravieţuirea.

Hipotensiunea arterială observată la unii bolnavi limitează utilizarea lor sistematică (1, 9). În studiul nostru, pacienţii care au avut tendinţă la hipotensiune arterială au fost încadraţi în lotul martor. Administraţi alături de un tratament digitalo-diuretic bine condus, au un rol important în ameliorarea disfuncţiei ventriculare stângi (1, 7, 8, 9, 10, 11, 13). În acest sens amintim asocierea spironolactonei (25 mg) cu tratamentul convenţional (diuretice de ansă şi inhibitori ai enzimei de conversie) indicată de New York Heart Association în insuficienţa cardiacă clasa IV NYHA, cu ameliorarea morbidităţii şi mortalităţii (11).

În concluzie, IECA folosiţi pe scară largă în HTA (cu rol de remodelare şi de scădere a rezistenţei vasculare) (8, 14) devine o indicaţie de primă linie şi în insuficienţa cardiacă severă, cu prelungirea supravieţuirii, ameliorarea performanţei de efort şi a calităţii vieţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Cohen-Solal A., Laperche T., Makowski S., Aumont M.C., Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et insuffisance cardiaque : données actuelles et perspectives, *Rev Prat*, 1990, suppl 3, 43-51.
2. Gherasim L., Orientări actuale în tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale, *Med Modernă*, 1994, 1, 2, 74-81.
3. Ghiuru Rodica, Cosovanu A., Tratamentul cu Captopril în cardiomiopatia dilatativă etanolică, *Simpozionul 120 de ani de învăţământ superior medical ieşean*, 1999, 29 nov-4 dec.
4. Ghiuru Rodica, Ambăruş V., Cosovanu A., Studiul tratamentului cu Captopril în insuficienţa cardiacă clasa IV NYHA, *Simpozionul 120 de ani de învăţământ superior medical ieşean*, 1999, 29 nov-4 dec.
5. Ghiuru Rodica, Cosovanu A., Rezultatele tratamentului cu Captopril în insuficienţa cardiacă, *Conferinţa Probleme actuale în medicina modernă*, Chişinău, 2000, 303-307.
6. Haulică I., Petrescu Gh., Rolul endoteliului în reactivitatea vasculară normală şi patologică, *Rev Med Chir*, 1997, 101, 1-2, 22-30.
7. Haulică I., Petrescu Gh., Slătineanu S., Bild W., Date actuale privind sistemul renină-angiotensină de origine extrarenală, *Rev Med Chir*, 1999, 103, 3-4, 25-34.
8. Iliescu D., Cardiopatia hipertensivă (partea a II-a), *Clinica*, 2001, 6, 3, 29-36.
9. Lambert M., Luccioni R., Intéret du lisinopril dans l'insuffisance cardiaque, *Rev Prat*, 1990, suppl 4, 53-58.
10. Malmqvist K., Kahan T., Dahl M., Angiotensin II type 1 (AT_1) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide, *Am J Hypert*, 2000, 13, 5 (I), 504-511.
11. Millane T., Jackson G., Gibbs C.R., Lip G.I.H., Conduita terapeutică în cazul episoadelor acute şi cronice ale insuficienţei cardiace, *BMJ*, 2000, 7, 4, 165-168.
12. Mitu Magda, Mitu F., Insuficienţa cardiacă de cauză ischemică - mecanisme adaptative, *Rev Med Chir*, 1999, 103, 1-2, 16-23.
13. Mitu Magda, Mitu F., Pandele G.I., Profilul clinic al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă de cauză ischemică, *Rev Med Chir*, 2000, 104, 4, 55-62.
14. Mulvany M.J., Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on vascular remodeling of resistance vessels, in hypertensive patients, *Metab Clin Exp Suppl*, 1998, 47, 12, suppl 1, 20-23.

15. Newman T.J., Maskin C.S., Dennik L.G., Meyer J.H., Hallows B.G., Cooper W.H., Effects of captopril on survival in patients with heart failure, *Am J Med*, 1998, 84, 140-144.
16. Slătineanu S., Costuleanu A., Implicaţii fizico-farmacologice şi patologice ale endotelinelor, *Rev Med Chir*, 1997, 101, 1-2, 40-50.
17. Zdrenghea D., Insuficienţa cardiacă diastolică, in: *Progrese în cardiologie*, Ed. Clusium, Cluj Napoca, 1996, 91-113.
18. Zdrenghea D., Popescu M., Fiziopatologia şi tratamentul insuficienţei cardiace, in: *Progrese în cardiologie*, Ed. Clusium, Cluj Napoca, 1996, 77-90.

NOUTĂŢI

TRANSMITEREA VERTICALĂ : (MAMĂ - FĂT) A HEPATITEI CU VIRUS C

Transmiterea de la mamă la făt a hepatitei cu virus C (HCV) a fost intens studiată la gravidele infectate cu virusul HIV.dar nu şi la cele neinfectate. În perioada februarie 1995-iunie 1997 au fost incluse într-un studiu prospectiv 78 de gravide HCV+, HIV-. Factorii de risc pentru HCV au fost atent investigaţi. S-a determinat, de asemenea, viremia şi genotipul viral. La copii s-au determinat ALAT şi ARN-ul viral, atât la naştere cât şi la 4,8,12,18 respectiv 24 luni. Rezultate : 8 din 60 de copii (13,3%) născuţi din mame HCV+ erau infectaţi la naştere, dar numai 2 (3,3%) mai erau HCV+ la încheierea studiului. Genotipul copiilor a fost comparat cu cel al mamelor. Nivelul ridicat al viremiei materne ($p<0{,}05$), prezenţa factorilor de risc pentru HCV ($p<0{,}004$) şi antecedentele transfuzionale ($p<0{,}05$) s-au asociat cu un risc mare de transmitere verticală a HCV. Acest studiu prospectiv susţine că, deşi transmiterea verticală a HCV are loc în 13% din cazuri, există totuşi o rată înaltă a clearance-ului spontan viral (75%). Nivelul crescut al viremiei şi apartenenţa la o categorie cu risc crescut au fost doar nişte variabile cu valoare predictiva pentru transmiterea verticală a HCV (Ceci O., Margiotta M., Marcello F., Francavilla R., Loizzi P., Francovilla A., Mantone A., Impedovo L., Ierardi E., Mastroianni M., Bettocchi S., Selvaggi S., Selvaggi L.J., Vertical transmission of HCV, *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33 (5), 570-575).

Ingrid Popa

EFICACITATEA TRATAMENTULUI MEDICAL ŞI A PROCEDEELOR CHIRURGICALE ANTIREFLUX ÎN PREVENIREA METAPLAZIEI BARRETT LA PACIENŢII CU REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Studiul încearcă o evaluare a riscului de dezvoltare a esofagului Barrett la pacienţii cu reflux gastro-esofagian, în condiţiile unui tratament medical. Sunt evaluaţi prospectiv 83 de pacienţi cu reflux şi forme medii de esofagită, trataţi continuu cu inhibitori de pompă de protoni şi cisapride. Au fost acceptaţi în studiu doar pacienţi la care terapia medicamentoasă a controlat eficient simptomatologia de reflux şi esofagita. S-a evaluat riscul de dezvoltare a metaplaziei Barrett, pacienţii fiind urmăriţi o perioadă de 2 ani, iar rezultatele au fost comparate cu cele ale unui grup de 42 de pacienţi la care s-a efectuat un procedeu antireflux, fiind la rândul lor urmăriţi în medie 3,5 ani. Rezultatele au arătat o incidenţă a metaplaziei Barrett de 14,5% în grupul tratat medicamentos, în timp ce în grupul martor nu s-a întâlnit nici un caz. Autorii ajung la concluzia că tratamentul chirurgical antireflux este superior faţă de cel medical în ceea ce priveşte prevenirea apariţiei esofagului Barrett. Astfel pacienţii cu reflux asociat unui sfincter esofagian inferior hipoton şi cei cu peristaltică esofagiană deficitară trebuie operaţi, chiar în formele cu esofagită medie. (Wetscher G.J., Gadenstaetter M., Klingler P.J. et al., Efficacy of medical therapy and antireflux surgery to prevent Barrett's metaplasia in patients with gastroesophageal reflux disease, *Ann Surg*, 2001, 234 (5), 627-632).

G. Dimofte

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

EFECTE INDEZIRABILE ŞI INTERACŢIUNI MEDICAMENTOASE LA TRATAMENTUL CU INHIBITORI DE ENZIMĂ DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

Simona Daniela Ionescu, V. Şandru, Elena Leuciuc, Paloma Manea, Alina Burdujan, Svetlana Tovarniţchi, A. Cosovanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Medicală Cardiologică "I.Enescu"

UNDESIRABLE EFFECTS AND INTERACTION TO ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS THERAPY (Abstract): By their intervention upon the mechanisms regulating the vascular tone, renal plasma flow and direct actions of chemical structures, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors may determine undesirable effects. These effects formed the object of a 5-year retrospective study (1995-1999) carried out at the IIIrd Medical Clinic of Iasi. During this interval ACE inhibitors were administrated to 2178 patients with hypertensive and coronary disorders or heart failure of various causes. Different generations of ACE inhibitors were used, but captopril, enalapril and lysinopril were the most commonly administered. Undesirable effects were recorded in 161 patients (7,3%). The following side-effects, single or associated, were recorded: 38 patients (23.6%) had increasing blood pressure proportional with ACEI dose, 80 patients (49.7%) had decreasing blood pressure at low doses ACEI, 23 patients (14.4%) had kidney failure, 2 patients (1.2%) had both increasing blood pressure and kidney failure, 3 patients (1.9%) had both decreasing blood pressure and kidney failure, 6 patients (3.8%) had dry cough, one patient (0.6%) had kidney failure with decrease blood pressure and allergic dermatitis, 4 patients (2.4%) had allergic dermatitis, and 4 patients (2.4%) had headache, vertigo, paresthesia. **Conclusions.** The treatment with ACE inhibitors has to be carefully initiated under strict clinical and biological monitoring, preferably in hospital setting. No drug associations that favor the undesirable effects of ACE inhibitors were reported. **Key words:** ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS, UNDESIRABLE EFFECTS.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sunt larg utilizaţi în terapia medicală pentru influenţarea pozitivă a procesului fiziopatologic declanşat de ischemia renală iniţiată de modificările de debit cardiac ale insuficienţei cardiace, indiferent de cauza acesteia, de modificările vasculare determinate de hipertensiunea arterială şi de nefropatii de diverse tipuri, asociate sau nu cu diabet zaharat, dar având în etiologie sau în evoluţie leziuni vasculare renale. Efectele secundare ale IECA pot surveni, în primul rând, prin modificarea inadecvată a fluxului plasmatic glomerular, prin creşterea nivelului bradichininei şi lizilbradichininei sau prin compoziţia chimică a preparatului. Asocierea IECA cu unele grupe medicamentoase, necesare în tratamentul patologiei menţionate, ar putea determina potenţarea unor efecte secundare. Mecanismul fiziopatologic al ischemiei renale pune problema unei posibile limitări a efectelor IECA prin blocarea de către aspirină a ciclooxigenazei cu scădere a producţiei de prostaglandine vasodilatatoare şi posibilitatea ca terapia diuretică să determine efecte imprevizibile ale IECA asupra fluxului plasmatic glomerular şi a hemodinamicii generale.

MATERIAL ŞI METODĂ

Obiectivele menţionate au fost analizate printr-un studiu retrospectiv efectuat în Clinica a III-a Medicală Cardiologică, pe o perioadă de 5 ani (1995-1999). Dintre pacienţii internaţi, exploraţi şi trataţi în clinică în această perioadă, 2178 pacienţi au primit IECA de diverse tipuri, dar cu preponderenţă: captopril, enalapril şi lisinopril.

REZULTATE

Cei 2178 pacienţi trataţi cu preparate de IECA prezentau insuficienţe cardiace de diverse etiologii, dominând însă cauza ischemică coronariană, hipertensiunea arterială şi asociaţii ale acestora cu diabet zaharat, arteriopatii periferice, nefropatii de diverse cauze. Efectele secundare ale IECA au fost înregistrate numai la 161 pacienţi (7,3%) şi severitatea acestora a impus oprirea tratamentului la 144 pacienţi. Variantele de exprimare ale acestor efecte secundare pot fi urmărite în tabelul I.

La toţi cei 2178 pacienţi, tratamentul cu IECA a fost iniţiat în doze progresiv-crescânde, pentru a se ajunge la doza maximă tolerată în contextul patologic propriu al fiecărui pacient şi de la care s-a scontat maxim de beneficiu. Toţi pacienţii au necesitat terapie diuretică, majoritatea au avut indicaţie de tratament antiagregant plachetar cu aspirină şi au necesitat şi alte preparate vasodilatatoare. În general, efectele secundare s-au făcut resimţite la iniţierea tratamentului cu IECA sau pe parcursul creşterii dozelor terapeutice, indiferent de preparatul utilizat. Din cei 161 pacienţi care au prezentat efecte secundare, 120 de pacienţi au fost cu vârste peste 60 de ani şi prezentau insuficienţă cardiacă prin leziuni coronariene şi asociaţie cu hipertensiunea arterială. Hipertensiunea arterială de tip renovascular a fost prezentă la 6 din aceşti pacienţi, iar diabetul zaharat a fost asociat la 12 pacienţi. Sub vârsta de 60 de ani au fost 41 pacienţi, din care 29 pacienţi prezentau insuficienţă cardiacă prin leziuni valvulare reumatismale şi câţiva prin leziuni cronice ale aparatului respirator, iar 12 pacienţi prezentau insuficienţă cardiacă prin cardiomiopatie dilatativă etanolică. În cadrul acestor grupe de vârstă şi etiologii, la care au apărut efectele secundare, s-a putut remarca particularitatea de manifestare sub forma retenţiei azotate cu creşteri sau scăderi ale tensiunii arteriale la pacienţii cu diabet zaharat şi hipertensiune arterială renovasculară, tendinţa de manifestare sub forma hipotensiunii arteriale severe la pacienţii cu insuficienţe cardiace severe (stadiul IV NYHA) şi tendinţa de manifestare sub forma creşterilor tensionale marcate la pacienţii cu ateroscleroză sistemică. Nu s-au putut face corelaţii între efectele secundare ale

TABELUL I

Efecte secundare ale tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Efecte secundare	Nr. cazuri	Procente
↑TA proporţional cu doza de IECA	38	23,6 %
↓TA la doze mici de IECA	80	49,7 %
Retenţie azotată	23	14,4 %
Retenţie azotată + ↑TA	2	1,2 %
Retenţie azotată + ↓TA	3	1,9 %
Tuse seacă	6	3,8 %
Retenţie azotată + ↓TA + Alergodermie	1	0,6 %
Alergodermie	4	2,4 %
Cefalee. Vertij. Parestezii	4	2,4 %

IECA şi medicaţia asociată, deşi s-ar putea discuta posibila potenţare a acestora de către medicaţia diuretică, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă.

DISCUŢII

Tratamentul cu IECA este recunoscut ca fiind necesar în primă intenţie pentru ameliorarea stării cardiovasculare şi renale în patologia cu mecanism ischemic renal dominant fiziopatologic (1, 4, 5, 7). Efectul favorabil al IECA, la nivel renal, se obţine prin vasodilataţia arteriolei eferente glomerulare, ceea ce determină scăderea presiunii intraglomerulare cu scăderea presiunii de filtrare. Insuficienţele cardiace severe, stenozele bilaterale de arteră renală, hipovolemia necorectată, pot declanşa în prezenţa IECA scăderi inadecvate ale presiunii intraglomerulare cu manifestări de tip insuficienţă renală acută, frecvent reversibilă la oprirea tratamentului (2) sau accelerarea ritmului de progresie a unei retenţii azotate, prin leziuni renale preexistente. În această situaţie, oprirea tratamentului cu IECA se recomandă, după excluderea circumstanţelor agravante, la creşteri ale creatininei peste 20% în raport cu valoarea anterioară (sau peste 0,3 mg%), la creşterea K peste 5,5mmol/l şi la confirmarea stenozelor de artere renale (1, 3, 4). Insuficienţa renală cronică preexistentă nu este un impediment în iniţierea tratamentului cu IECA, putând chiar beneficia de acest tratament mai ales nefropatiile proteinurice, dar impune precauţii suplimentare exprimate prin control frecvent al creatininei şi clearance creatinină, corecţia deshidratărilor, neutilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene şi iniţierea tratamentului cu doze mici şi progresiv crescânde (1, 2, 3, 4). Chiar tratamentul antiagregant plachetar, cu doze mici de aspirină, este considerat a interfera cu acţiunea IECA prin limitarea producţiei de prostaglandine vasodilatatoare (6). Analiza unor posibili predictori ai deteriorării funcţiei renale sub IECA (4) a subliniat faptul că hipoperfuziile renale constituie substratul dezvoltării efectelor nedorite renale. Hipoperfuzia renală poate fi prezentă în insuficienţele cardiace severe, în diabetul zaharat cu context de insuficienţă cardiacă, hipotensiunile arteriale preexistente sau apărute sub IECA, hipertensiunea arterială cu afectare renală secundară, stenozele de artere renale, vârstele avansate (la acelaşi nivel de creatinină, vârstnicii, în raport cu tinerii, au clearance de creatinină mai scăzut, ceea ce determină nivele de IECA mai mari) şi terapia diuretică, indiferent de clasa diureticului. O parte din efectele secundare ale IECA sunt considerate a fi manifestări ale creşterii nivelului de chinine plasmatice. În această categorie se regăsesc mai frecvent tusea seacă (7), cefaleea, vertijul cu sau fără hipotensiune arterială, parestezіile, erupţiile cutanate, angioedemul (4, 5).

CONCLUZII

Tratamentul cu IECA are largă indicaţie în patologia cardio-vasculară şi renală. Efectele secundare nu sunt atât de frecvente încât să justifice subevaluarea utilizării acestor preparate, dar posibilitatea apariţiei lor impune câteva reguli de conduită preventivă. Astfel, pacienţii care necesită tratament cu IECA trebuie bine evaluaţi diagnostic, cu excluderea celor care prezintă stări compatibile cu intoleranţa, sau supravegherea strictă, în caz de utilizare a acestuia. Este necesar ca tratamentul să se iniţieze cu doze mici şi creşterea dozelor să se facă în paliere, sub control clinic şi biologic.

Dacă ambulator aceste condiţii nu pot fi respectate este mai prudentă iniţierea tratamentului în condiţii de spitalizare.

BIBLIOGRAFIE

1. Badid C., Fonction renale et IEC, *Cardiol Pratique*, 2000, 512, 11, 34-38.

2. Bridoux F., Hazzan M., Pallot J.L., Fleury D., Acute renal failure after the use of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients without renal artery stenosis, *Neph Dial Trans*, 1992, 7, 100-104.
3. Devoy N., Tomson C., Edmunds M., Feehally J., Walls J., Deterioration in renal function associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy is not always reversible, *J Int Med*, 1992, 70, 91C-97C.
4. Knight E. L., Glynn R. J., McIntyre K. M., Mogun H., Avorn J., Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy : results from the studies of left ventricular dysfunction, (SOLVD), *Am Heart J*, 1999, 138 (5), 849-855.
5. Kostis J. B., Shelton B., Gosselin G., Goulet C., Adverse effects of enalapril in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD), *Am Heart J*, 1996, 131, 350-355.
6. Stys T., Lawson W., Smaldone G.C., Stys A., Does aspirin attenuate the beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure?, *Arch Intern Med*, 2000, 160 (10), 1409-1413.
7. *** HOPE, Le ramipril permet d'éviter des déces prématurés et de diminuer la morbidité globale cardio-vasculaire, *Cardiol Pratique*, 1999, 501, 20

NOUTATE

EFECTUL FACILITĂRII ASUPRA RAPORTULUI AMPLITUDINII REFLEXULUI H ÎNREGISTRAT BILATERAL

Deşi se cunoaşte necesitatea utilizării în anumite situaţii a facilitării în scopul înregistrării reflexului H, nu există date suficiente privind efectul manevrelor de facilitare asupra raportului dintre amplitudinile reflexului H obţinut bilateral. În vederea determinării valorilor normale şi a aplicabilităţii clinice a acestui raport, autorii au studiat un lot de 50 de voluntari (25 de femei şi 25 de bărbaţi, cu vârste între 16 şi 76 de ani), fără semne de afectare neurologică. La aceşti subiecţi s-a inregistrat bilateral reflexul H la nivelul flexorului radial al carpului (FCR), utilizând o tehnică standard de stimulare a nervului median. Procedeul a inclus realizarea a trei etape succesive de înregistrare : condiţii bazale (repaus), facilitarea prin contracţie izometrică indusă de comanda verbală a investigatorului şi facilitare prin contracţie izometrică monitorizată dinamometric la nivelul de 2,5 Kg. Au fost măsurate : amplitudinea şi latenţa reflexului H bilateral ; raportul dintre amplitudinile înregistrate bilateral (*H-reflex ratio*) ; valoarea medie a 10 determinări succesive. Datele au fost prelucrate statistic ; s-a determinat şi valoarea inferioară a raportului (*H-reflex ratio*) care include minim 97,5% dintre subiecţii testaţi. Rezultatele obţinute arată că facilitarea permite obţinerea reflexului H la 100% din subiecţii testaţi (faţă de 74% în condiţii de repaus). Amplitudinea reflexului H în valori absolute creşte prin manevrele de facilitare, nu însă şi valorile raportului (*ratio*) amplitudinilor înregistrate bilateral. Valoarea minimă a acestui raport, care include minim 97,5% dintre subiecţii testaţi, a fost de 0,47 în condiţii de repaus şi facilitare monitorizată dinamometric şi de 0,48 pentru facilitarea supravegheată verbal. Autorii consideră că facilitarea verbală sau monitorizată dinamometric permite sensibilizarea tehnicilor de înregistrare a reflexului H, iar utilizarea valorii de referinţă a raportului amplitudinilor înregistrate bilateral (minim 0,45) este utilă pentru identificarea unor stări de patologie radiculară unilaterale (ex. : radiculopatia C7 unilaterală- caz clinic descris de autori, cu valoarea raportului de 0,21) (Paik N.J., Han T.R., Im M.S., Effect of facilitation on side-to-side H reflex amplitude ratio, *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2001, 41, 3- 7).

F. Filip

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

COLECTOMIA SEGMENTARĂ SAU HEMICOLECTOMIA STÎNGĂ PENTRU CANCERUL SIGMOIDIAN

C. Diaconu, D. Ghenghe, Cr. Dragomir
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgie

THE SEGMENTARY COLECTOMY OR THE LEFT HEMICOLECTOMY FOR SIGMOID CANCER (Abstract): The aim of this study was to show the benefits of segmentary colectomy (Raybard) for tumors located on sigmoid colon. A retrospective study was carried on 90 observations performed in the III-rd Surgery Clinic, Iaşi between 1994 and 1998. Types of surgery performed were: left hemicolectomy (7 observation); segmentary colectomy (54 observation); left lower colectomy (17 observation); Hartmann operation (12 observation). Conclusions: this analysis showed the same survival for segmentary colectomy and left hemicolectomy. We consider segmentary colectomy the basic operation for this type of cancer.

Key words: SIGMOID COLON CANCER, SEGMENTARY COLECTOMY, LEFT HEMICOLECTOMY

În chirurgia oncologică, persistă de mai bine de 100 de ani, dictonul: cu cât suntem mai radicali în amploarea gestului chirurgical, cu atât acordăm o şansă în plus supravieţuirii bolnavului. În materie de cancer al colonului, viza cu intenţie radicală loco-regională presupune atât o ablaţie cât mai largă în sens transversal (ablaţia monobloc a tumorii, a grăsimii peritumorale, eventual parţial a planului muscular parietal invadat tumoral, majoritatea tumorilor fiind în stadiul Dukes C), cât şi în sens longitudinal deasupra şi dedesubtul tumorii pentru ablaţia staţiilor ganglionare din mezou.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul actual şi-a propus să compare, din punct de vedere al beneficiului oncologic, hemicolectomia stîngă cu colectomia segmentară (operaţia Raybard) pentru cancerele sigmoidiene. Au fost luate în studiu 90 de observaţii cu cancere sigmoidiene, internate în Clinica a-III-a Chirurgie, în perioada 1994-1998. De menţionat că în acest studiu, nu au intrat cancerele în ocluzie şi nici cele localizate pe joncţiunea rectosigmoidiană.

REZULTATE

Repartiţia pe ani a cazurilor surprinde o creştere a incidenţei în ultimii ani (Fig. 1).

Majoritatea bolnavilor, 68 din 90 provin din mediul urban, prezentând în dieta zilnică un consum redus de lapte, produse lactate şi fibre vegetale. Analiza atentă a lunii de naştere a pacienţilor a arătat că majoritate pacienţilor cu cancer sigmoidian (72 obs.) s-au născut în lunile martie-aprilie(39 obs) şi în lunile noiembrie-decembrie (33 obs.), fără a putea formula o relaţie între cronobiologie şi cancerul acestor bolnavi.

Explorarea echografică preoperatorie a constatat metastaze hepatice la 12 cazuri, care s-au confirmat intraoperator, iar la alţi pacienţi metastazele hepatice au fost descoperite intraoperator.

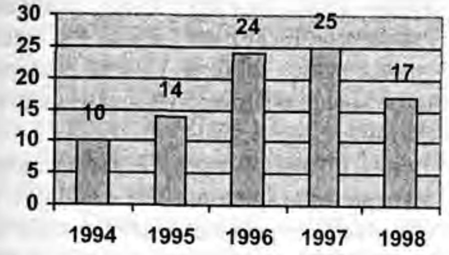


Fig. 1. Repartiţia cazurilor pe ani

Pregătirea preoperatorie a constat în evaluarea rezistenţei biologice (vârsta medie a pacienţilor a fost de 63 ani), în corectarea tarelor organice existente şi în pregătirea mecanică a tubului digestiv (cu manitol 2 litri, refăcând volemia cu soluţie Ringer) şi în terapia antibacteriană (ciprofloxacin t 1g/24 ore, 3 zile preoperator şi metronidazol 1,5 g timp de 2 zile preoperator).

Amploarea intervenţiei chirurgicale a constat în:

- hemicolectomie stângă "adevărată" la 7 obs., cu vârsta sub 50 ani, pentru localizări ale tumorii în bucla sigmoidiană (2 obs.) precum şi în vecinătatea cu descendentul (5 obs.);
- colectomie segmentară a buclei sigmoidiene (operaţia Raybard) pentru tumori localizate pe bucla sigmoidiană (54 obs.); 8 obs. aveau metastaze la data intervenţiei;
- colectomie stângă joasă pentru tumori situate imediat deasupra joncţiunii rectosigmoidiene (17 obs.);
- operaţia Hartmann pentru tumori de sigmoid cu abces perineoplazic (3 obs.) şi pentru tumori sigmoidiene cu fenomene subocluzive instalate în urma pregătirii cu manitol (9 obs.);
- la 17 obs., rezecţia colonului s-a asociat cu rezecţia parţială a muşchiului psoas şi a peritoneului parţial invadat precum şi cu 3 histerectomii şi 5 rezecţii de anse ileale fixate în masa tumorală.

Menţionăm că întinderea colectomiei segmentare a fost de 25-40 cm din colon, tranşele de secţiune trecând la cel puţin 10 cm deasupra şi sub tumoră; pentru tumorile situate în partea iniţială a sigmoidului a fost necesară mobilizarea colonului descendent efectuată de la începutul intervenţiei, cu colonul închis.

Rezecţia mezoului a interesat:

- trunchiul sigmoidienelor şi hemoroidala superioară, secţiunea distală fiind la nivelul promontoriului - pentru colectomia stângă joasă;
- trunchiul sigmoidienelor cu păstrarea hemoroidalei superioare pentru colectomia segmentară de bucla sigmoidiană.

Hemicolectomia stângă "adevărată", distal s-a întins până la vertebra sacrată S3. La 3 obs. s-a efectuat metastazectomia; la 1 obs. ablaţia unei metastaze şi alcoolizarea a încă trei, iar la celelalte obs., alcoolizarea cu alcool absolut.

Piesele de exereză au fost disecate de către chirurg, pentru a aprecia gradul de invazie parietală, distanţa de la tumoră la tranşele de secţiune ale colonului şi totodată pentru a recolta şi a trimite anatomo-patologului ganglionii pe staţii ganglionare. Chirurgul a cerut anatomo-patologului să evalueze: tipul histologic al tumorii, gradingul tumoral, gradul de invazie parietală şi în structurile din jur, existenţa emboliilor tumorale în vasele peritumorale, invazia tumorală în staţiile ganglionare, gradul de invazie ganglionară, depăşirea capsulei ganglionare de către tumoră. Toate aceste elemente au permis aprecierea agresivităţii tumorale. O parte din bolnavi (17 obs.) au beneficiat de dozarea ADN-ului şi de aprecierea fazei S, explorări ce au coincis cu gradul de agresivitate tumorală apreciat histo-patologic. Stadializarea apreciată de anatomo-patolog a arătat leziuni local avansate: astfel 82 obs. se aflau în stadiul Dukes C şi 8 obs. în stadiul Dukes B.

Studiul anatomo-patologic al ganglionilor a arătat prezenţa histiocitozei sinusale şi absenţa metastazelor la 72 obs; de remarcat, nici o observaţie invadantă în muşchiul psoas, uter, precum şi cele care interesau anse ileale nu s-au asociat de invazie ganglionară; 7 obs. din cele 16 cu metastaze hepatice au avut metastaze în ganglionii de pe trunchiul arterelor sigmoidiene şi în ganglionii epicolici; 2 obs. din cele 3 cu abcese perineoplazice au avut ganglioni pozitivi pe trunchiul vaselor sigmoidiene şi 7 obs. din cele 9 care au făcut fenomene subocluzive sub manitol aveau ganglionii pozitivi pe hemoroidala superioară şi pe trunchiul sigmoidienelor.

Evoluţia postoperatorie imediată a fost favorabilă la majoritatea cazurilor. S-au înregistrat în postoperator:

- 6 fistule anastomotice cu debit mic, 4 după hemicolectomie stângă şi 2 după colectomii segmentare, apărute în a 6-a şi a 7-a zi, care s-au închis după alte 6-9 zile, fără a necesita reintervenţia chirurgicală;
- 8 obs. cu supuraţii parietale;
- 6 obs. cu hematoame parietale;
- 12 obs. cu complicaţii pulmonare, 9 obs de tip pneumonie şi 3 obs. pneumopatie de aspiraţie;
- 3obs. cu tulburări de ritm cardiac şi 1 obs. cu infarct de miocard (bolnav cu hemicolectomie stângă);
- stări febrile prelungite la 3 obs. cu alcoolizări ale metastazelor.

Durata de spitalizare pentru hemicoletomia stângă a fost între 12 şi 21 zile cu o medie de 18 zile, iar pentru colectomia segmentară între 10 şi 16 zile cu o medie de 12 zile.

Aprecierea duratei de supravieţuire nu o raportăm în procente la un anume interval de timp, datorită faptului că loturile sunt neuniforme ca mărime. Am considerat utilă prezentarea supravieţuirii în funcţie de anul intervenţiei chirurgicale:

- 1994 - 6 obs. în viaţă, 2 obs. au făcut metastaze pulmonare şi au decedat la 18-28 luni postoperator; 1 obs. cu metastaze hepatice intraoperator a decedat la 10 luni şi 1 obs. a făcut metastaze pulmonare după 4 ani şi a decedat;
- 1995 - 1 obs. în viaţă; 2 obs. decedate prin afecţiuni cardiace; 2 obs. fac metastaze hepatice la 11 şi 13 luni postoperator şi supravieţuiesc 19 luni şi celălalt 34 luni;
- 1996 - 17 obs. în viaţă; 2 obs.cu metastaze hepatice pierdute din evidenţă; 5 obs. decedate prin metastaze hepatice între 18 şi 30 luni de la depistarea metastazelor;
- 1997 - 19 obs. în viaţă fără semne de evoluţie a bolii; 1 obs. decedat printr-o complicaţie a diabetului şi 3 obs. cu metastaze hepatice la data intervenţiei chirurgicale supravieţuiesc fără tratament adjuvant: peste 24 luni 2 obs. şi 1 obs 31 luni;
- 1998 - 13 obs. în viaţă fără semne de evoluţie a bolii; 1 obs. cu metastaze hepatice, fără recidivă în peretele abdominal şi carcinomatoză peritoneală care decedează la 11 luni postoperator; 2 obs. decedate la 10 şi 12 luni postoperator prin metastaze hepatice; 1 obs. cu metastază hepatică alcoolizată intraoperator - echografia la 12 luni arată absenţa metastazelor hepatice dar la 16 luni apar metastazele osoase.

DISCUŢII

Studiul arată că, invazia neoplazică a ganglionilor de la originea truchiului sigmoidienelor şi a ganglionilor din mezoul joncţiunii rectosigmoidiene (pentru colectomiile segmentare stângi joase) a fost întâlnită la bolnavii care prezentau grading tumoral 3 şi la care se asociau metastaze hepatice, abcese peritumorale precum şi în cancerele sigmoidiene stenozante care, în timpul pregătirii mecanice a tubului digestiv, preoperator, au făcut fenomene subocluzive. Dintre bolnavii la care s-au practicat hemicolectomii, au fost 3 pacienţi (1 obs Dukes B, 2 obs. Dukes C) la care s-au găsit metastaze doar în ganglionii epicolici, paracolici şi pe trunchiul sigmoidienelor. Grinnel (2) notează astfel fluxul retrograd în 3,7% din 913 cazuri de tumori colonice şi rectale. În carcinomul colonului, fluxul limfatic normal este prin canalele limfatice de-a lungul arterelor mari, cu trei staţii ganglionare limfatice: pericolic, intermediar şi principal. Dacă tumora este situată între doi pediculi vasculari mari, fluxul limfatic poate drena în una sau mai multe direcţii. Dacă ganglionii limfatici centrali sunt blocaţi de tumoră, fluxul limfatic poate deveni retrograd de-a lungul arcadei marginale proximal şi distal (4).

Din studiul nostru reiese că metastazele în ganglionii limfatici au fost întâlnite la tumorile cu grading ridicat. Dukes a găsit că 30% din tumorile cu grad scăzut de malignitate erau asociate cu ganglioni limfatici pozitivi, comparativ cu 81% din tumorile cu grad ridicat. Numărul ganglionilor limfatici invadaţi creşte de asemenea cu gradingul tumoral, o medie de 3,2 ganglioni au fost găsiţi invadaţi pentru tumori cu grading redus şi 6,8 ganglioni pentru tumori cu grading ridicat.

Analiza supravieţuirii observaţiilor constată că decesele sunt produse prin metastaze tumorale şi nu datorită dezvoltării unor blocuri tumorale pe staţiile ganglionare care nu au fost extirpate de colectomia segmentară tip Raybard sau de către colectomia stângă joasă. Putem trage concluzia că, pentru cancerul cu localizare sigmoidiană, calea de diseminare a clonelor maligne este predominant venoasă şi extinderea gestului chirurgical, sub forma unei hemicolectomi stângi, nu ar îmbunătăţi prognosticul oncologic. Utilizarea chimioterapiei adjuvante sub formă de 5FU, asociat cu Levamisol, în vederea profilactizării metastazelor hepatice, a fost instituită la un lot prea mic de bolnavi pentru a putea formula concluzii.

Pe lotul de bolnavi studiaţi, se confirmă observaţia, mai veche, de inhibiţie a metastazelor hepatice (prezente la data operaţiei) după ablaţia tumorii primare, inhibiţie care permite supravieţuiri uneori de peste 24 luni, chiar în absenţa chimioterapiei adjuvante.

Alcoolizarea metastazelor pare să fie o armă terapeutică pentru situaţiile cu metastaze în ambii lobi hepatici. Desigur, se poate spera în efectul alcoolizării pentru metastazele mici exteriorizate pe suprafaţa ficatului, la care injectarea alcoolului se face sub controlul vederii. Pentru metastazele mai mari, centrohepatice, considerăm că alcoolizarea "oarbă" este riscantă.

CONCLUZII

Evidarea ganglionară de la originea mezentericei inferioare, în cadrul hemicolectomiei stângi nu arată invazia ganglionară în cazul cancerului sigmoidian.

Majoritatea deceselor s-au datorat metastazelor hepatice, realizate pe cale portală.

Invazia ganglionară, pe lotul analizat, a avut o incidenţă redusă la cancerele Dukes C, la cele cu metastaze hepatice şi la cazurile cu fenomene subocluzive.

Cancerele invadante în structuri anatomice vecine sau penetrante în ansele ileale, uter sunt mai puţin metastazante.

Riscul complicaţiilor postoperatorii a fost mai mare la bolnavii cu hemicolectomie stângă: fistule anastomotice, complicaţii pulmonare, cardiace.

Hemicolectomia stângă pentru cancerele sigmoidiene, pare nejustificată din punct de vedere oncologiccolectomia segmentară fiind operaţia de ales.

BIBLIOGRAFIE

1. Batson. O.V., *Cancer. Priciples and practice of oncology*, Ed. J.B. Lippincott Company, 1993.
2. Gabriel W.B., Dukes C., Rich T.A., Bussey H.Jr., Lymphatic spread in cancer of the rectum, *Br J Surg*, 1935, 23, 395-413.
3. Grinnel R.S., Lymphatic bloc with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum, *Ann Surg*, 1938, 108, 621-624.

4. Herter F.P., Slanetz C.A., Patterns and significance of lymphatic spread from cancer of the colon and rectum, in : *Lymphatic system metastasis*, eds. Weiss L., Gilbert H.A., Ballon S.C., Ed. G.K. Hall, Boston, 1980.
5. Minsky B.D., Mies L., Rica T.A. et al., Potentially curative surgery of colon cancer : Patterns of faillure and survaival, *J Clin Oncol*, 1988, 6, 106-118.
6. Weis L. et al., Haematogenous metastasis patterns in colonic carcinoma (An analysis of 1541 necropsies), *Pathol*, 1986, 6, 195-203.

NOUTĂŢI

Dezavantajele inhibitorilor de pompă de protoni de generaţia I

Inhibitorii de pompă de protoni de generaţia I (PPIs) sunt prescrişi frecvent în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE), a ulcerului gastric sau a celui duodenal, fiind consideraţi de elecţie în tratamentul tulburărilor acidităţii genetice. În ciuda siguranţei şi eficienţei dovedite în timp, PPIs de generaţia I (Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol) prezintă câteva puncte slabe. Acestea au variaţii mari ale farmacocineticii, de la pacient la pacient şi pot prezenta interacţiuni medicamentoase majore. Momentul dozării şi ingestia de alimente pot de asemenea influenţa farmacocinetica acestor agenţi, la fel ca şi capacitatea lor de a inhiba secreţia gastrică acidă. Debutul acţiunii farmacologice al PPIs de generaţia I este relativ lent şi poate necesita doze multiple pentru supresia maximă a acidităţii Acest lucru poate avea consecinţă în limitarea utilizării lor în terapia "la cerere" a BRGE. PPIs de generaţia I pot eşua în a menţine inhibiţia acidităţii pe 24 de ore şi de aceea, creşteri ale acidităţii nocturne pot apare chiar şi la administrarea a 2 prize / zi. Atât PPIs de generaţia I cât şi cele de generaţia a II-a pot determina reacţii adverse în urma inhibiţiei acidităţii gastrice. PPIs din noua generaţie au potenţialul de a surmonta unele neajunsuri farmacocinetice şi clinice în comparaţie cu PPIs de primă generaţie (Tytgat G.N., Shortcomings of the first-generation proton pomp inhibitors, Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001, 13, Suppl 1 S, 29-33).

Ingrid Popa

Tratamentul anti Helicobacter pylori ar trebui să fie diferit la pacienţii cu dispepsie funcţională faţă de cei cu ulcer peptic ?

Medicii ar trebui să încerce să obţină o rată optimă de vindecare a infecţiei cu H.pylori prin terapia iniţială. Infecţia cu H.pylori la pacienţii cu boală ulceroasă este mai uşor curabilă decât la cei cu dispepsie funcţională. În general, au fost raportate diferenţe ale ratelor de vindecare de 5-15%, considerate relevante din punct de vedere clinic. Variaţiile virulenţei diferitelor tulpini de H.pylori care produc boala ulceroasă sau respectiv dispepsia funcţională pot induce alterări variate ale mucoasei gastrice şi în acest fel pot explica eficienţa variabilă a tratamentului antimicrobian. În studiul publicat, se demonstrează că schema de eradicare ce include ranitidină - bismut citrat (RBC) poate fi superioară terapiei triple care asociază şi inhibitori de pompă de protoni (PPI), dar numai la pacienţii cu dispepsie funcţională severă rezistentă la tratamentul obişnuit. Clinicienii ar trebui să fie conştienţi că majoritatea studiilor de evaluare a eficienţei eradicării au inclus numai pacienţi cu ulcer peptic. Acesta este motivul pentru care, în practica medicală, ratele de vindecare obţinute la pacienţii cu dispepsie funcţională sau chiar dispepsie neinvestigată sunt mai reduse decât cele din literatură. O cale de a rezolva această problemă ar fi prelungirea, în absenţa unei leziuni ulceroase, a duratei tratamentului iniţial anti H.pylori de la 7 la 10 sau 14 zile. (De Boer W.A., Tytgat G.N., Should anti-Helicobacter therapy be different in patients with dyspepsia compared with patients with peptic diathesis ? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13 (11), 1281-1284).

Ingrid Popa

EXPERIENŢA NOASTRĂ ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HIPERTENSIUNII ARTERIALE SECUNDARE DE ORIGINE ENDOCRINĂ

V. Scripcariu, Cr. Dragomir, C. Dolinescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgicală

OUR EXPERIENCE IN THE SURGICAL TREATMENT OF THE ARTERIAL HYPERTENSION DUE TO ENDOCRINE DISTURBANCES (Abstract) : This study is trying to expose our experience in the surgical treatment for adrenal tumors which produce arterial hypertension, experience gained over a period of 25 years. There were 93 adrenalectomies carried out for these kinds of lesions, out of a total of 125 surgical procedures on the adrenal glands. Best results were obtained for phaeochromocytomas and also for tumors that produce primary hyperaldosteronism. Real advances have been done in the field of adrenal glands diseases by diagnosis and treatment but minimal invasive surgery is best used for all adrenal lesions but phaeochromocytomas in which this approach has to be very well judged. **Key words** : ADRENAL GLAND NEOPLASMS, PHAEOCHROMOCYTOMA

Chirurgia glandei suprarenale a înregistrat progrese continue atât sub aspectul diagnosticului cât şi al tratamentului. Luând în calcul progresele majore în diagnosticul biochimic sau imagistic al afecţiunilor tumorale suprarenale, care produc hipertensiune arterială, şi de asemenea modalităţile recente de pregătire preoperatorie, este firesc să încercăm să alegem calea cea mai convenabilă şi sigură de abord chirurgical a glandei suprarenale, lucru care nu întotdeauna este uşor de făcut. Lucrarea prezentă îşi propune să analizeze, pe baza experienţei acumulate în Clinica a III-a Chirurgie a Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi, serviciu cu tradiţie în chirurgia glandei suprarenale, o serie de aspecte, care ar putea fi considerate criterii de bază, în alegerea căii de abord chirurgical al glandei suprarenale în tratamentul chirurgical al afecţiunilor generatoare de hipertensiune arterială.

MATERIAL ŞI METODĂ

În Clinica III-a Chirurgie, în perioada 1976-2001, s-au efectuat un număr de 125 intervenţii chirurgicale pe glanda suprarenală, dintre care 93 au fost efectuate pentru afecţiuni care au stat la baza diagnosticului de HTA secundară de etiologie endocrină. Dintre acestea :

- pentru feocromocitom...44 de cazuri :
  - gl.suprarenală stîngă...23
  - gl.suprarenală dreaptă...17
  - feocromocitom ectopic...4
- pentru sindrom Cushing...41 de cazuri.
  - bilateral...23.
  - gl.suprarenală stîngă...6
  - gl.suprarenală dreaptă...12
- pentru hiperaldosteronism primar HAP Conn...8 cazuri.
  - gl.suprarenală stîngă...3
  - gl.suprarenală dreaptă...5

Cazurile au avut vârste cuprinse între 20 şi 57 de ani pentru feocromocitom, 35-63 de ani pentru sindrom Cushing şi 31-44 de ani pentru H.A.P. Conn. Repartiţia pe sexe reprezintă o netă predominenţă a sexului feminin pentru toate cele 3 tipuri de afecţiuni : 32/12 pentru feocromocitom, 39/2 pentru sindrom Cushing şi 6/2 pentru

H.A.P. Conn. Cazurile au fost investigate şi diagnosticate în serviciile de medicină internă-cardiologie în marea majoritate (83) şi în servicii de endocrinologie (10).

REZULTATE

1. Feocromocitom. Modalităţile de debut ale manifestărilor clinice legate de prezenţa unui feocromocitom au fost similare celor publicate în literatură, astfel:

- HTA constantă însoţită de crize paroxistice în 35 de cazuri (80%);
- HTA constantă dar fară crize paroxistice în 6 cazuri (13%);
- TA normală dar cu prezenţa de crize paroxistice 3 cazuri (7%).

Pentru cazurile care prezentau crize paroxistice, frecvenţa crizelor a fost de 1-2 crize pe săptămîna în 25 de cazuri şi de 1-2 crize pe lună în 13 cazuri.

Intervalul de la debutul simptomatologiei şi până la momentul diagnosticului a variat de la câteva luni la peste 10 ani. Am mai remarcat că pacienţi care au avut un istoric de mai lungă durată de timp de HTA, cu valori medii, constante, la un anumit moment în evoluţie au început să prezinte crize paroxistice însoţite de creşteri ale valorilor TA deja crescute. Acest fenomen a fost întâlnit la un număr de 19 cazuri.

Analiza comparativă a simptomatologiei înregistrate în cazurile noastre cu datele din literatură relevă o incidenţă similară a simptomelor şi semnelor clinice.

Etapa diagnosticului de confirmare, biochimic, a implicat folosirea în funcţie de accesibilitatea, uneia sau alteia din tehnicile respective:

- o singură explorare biochimică în 23 de cazuri acid vanil-mandelic (A.V.M.)
- 2 procedee biochimice: în 16 cazuri (A.V.M. + Ca urinar); în 3 cazuri (Ca urinar + Metanefrine).
- 3 tipuri de explorare: în 3 cazuri (A.V.M.; Ca urinar; Ca plasmatic), în 1 caz (Ca urinar; Ca plasmatic; Metanefrine).

O menţiune aparte o necesită modificările echilibrului glicemic în feocromocitom -hiperglicemie; lucru demonstrat în cazuistica noastră în 23 de cazuri.

Diagnosticul imagistic de localizare, prezintă variaţii specifice perioadei de timp respective - retropneumoperitoneu (9 obs), flebografii (5 obs), arteriografii selective sau nu (9 obs), echografie (25 obs), CT (15 obs). Nu am avut acces la explorarea cea mai fidelă imagistică - scintigrafia cu 6-MIBG.

Pregătirea preoperatorie a vizat în primul rând stabilizarea HTA şi tratamentul leziunilor asociate. Astfel, a fost realizat blocajul adrenergic folosind diverşi agenţi farmacologici în decursul timpului; în prezent cel mai folosit este nicardipina, un blocant al canalelor de calciu. Beta-blocantul a fost asociat numai în cazul existenţei tulburărilor de ritm, manifestare constantă a cardiomiopatiei adrenergice.

Considerăm că, în alegerea căii de abord chirurgical pentru feocromocitom, contează cel mai mult diagnosticul imagistic mai ales specificitatea şi sensitivitatea sa, care ar trebui să fie cât mai apropiată de 100%. Aceasta, deoarece sunt necesare informaţiile cele mai exacte asupra localizării şi pentru a exclude o altă localizare intraabdominală. Acest deziderat este realizat astăzi numai de succesiunea scintigrafie cu 6-MIBG —CT/RMN, lucru care nu este accesibil tuturor serviciilor medicale.

Au fost folosite urmatoarele căi de abord:

- laparotomie mediană largă:
  -xifo-ombilicală în 25 de cazuri.
  -xifo-pubiană în 2 cazuri.
- laparotomie trans-rectală în 7 cazuri.
  -trans-rectala dreaptă 4 cazuri.
  -trans-rectală stângă 3 cazuri.
- laparotomie bisubcostală (roof top, chevron, bucket handle), 7 cazuri
- laparotomie subcostală dreaptă 1 caz.
- lombotomie stângă 1 caz.

- suprarenalectomie dreaptă laparoscopică 1 caz (după tentativă retroperitoneoscopică).

În acest fel, s-au efectuat un număr de 23 de suprarenalectomii stângi, 17 drepte şi 4 extirpări de feocromocitoame ectopice abdominale (interaortico-cav, hil renal stâng, -paraaortic, mezorect, pentru care s-a practicat şi o rezecţie anterioară de rect - Dixon).

Tumorile rezecate au avut dimensiuni cuprinse între 3 şi 12 cm.

Evoluţia echilibrului hemodinamic a arătat că: în 26 de cazuri, T.A. a scăzut la valori normale imediat după îndepărtarea leziunii tumorale; în 9 cazuri, T.A. a atins valori normale în primele 7 zile postoperator, iar în 6 cazuri T.A. a prezentat valori apropiate de cele preoperatorii.

Am înregistrat 3 decese; 1 caz în timpul intervenţiei chirurgicale (după interceptarea drenajului venos); 1 caz în perioada postoperatorie imediată datorită cardiomiopatiei adrenergice cu tulburări severe de ritm cardiac; 1 caz prin AVC în ziua 3 postoperator.

Nu am întâlnit, în cazuistica noastră, elemente care ar fi pledat pentru un feocromocitom cu comportament malign în etapa de diagnostic preoperator, nici intraoperator, nici în evoluţia imediată postoperatorie (la 1-2 ani).

În cazuistica noastră avem 2 cazuri de feocromocitoame care se încadrează în sindromul MEN 2a, sindrom familial, în cazul nostru mamă şi fiică, la care în primul timp a fost rezecat feocromocitomul, iar leziunea tiroidiană (carcinom medular) a fost rezecată în timpul 2.

2. Sindrom Cushing. În toate cazurile operate diagnosticul a fost stabilit clinic şi prin explorările specifice de laborator, confirmate imagistic prin echografie şi în ultimul timp CT. Acestea au arătat hiperplazie (bilateral în 23 cazuri, unilateral în 6 cazuri) şi aspect tumoral (adenomatos) în 12 cazuri. Au fost efectuate 23 suprarenalectomii bilaterale din care în acelaşi timp operator 16, prin abord transperitoneal (10 prin laparotomie xifo-subombilicală şi 6 prin laparotomie bisubcostală), iar 7 în 2 timpi operatori la intervale de câteva luni de zile prin abord retroperitoneal, postero-lateral adică, calea lombotomiei clasice. Restul de 18 suprarenalectomii unilaterale (6 stângi şi 12 drepte) au fost efectuate în cazuri bine selectate, la care a predominat aspectul adenomatos, sau hiperplazic unilateral şi la care rezultatele obţinute printr-o suprarenalectomie unilaterală a considerat suficientă aceasta atitudine. Astfel în aceste cazuri s-a intervenit transperitoneal în 6 cazuri prin abord subcostal sau transrectal (1 stânga şi 5 dreapta), şi în restul de 12 cazuri (5 stânga şi 7 dreapta) prin lombotomie clasică.

3. H.A.P. Conn. Aceste cazuri au fost diagnosticate clinic şi biochimic şi confirmate echografic şi CT-grafic. Au fost efectuate 5 suprarenalectomii şi 3 enucleeri ale formaţiunii tumorale, care era localizată la suprafaţa glandei. Abordul a fost în 4 cazuri prin lombotomie clasică (3 stânga şi 1 dreapta) şi 4 (glanda suprarenala dreaptă), prin abord transperitoneal subcostal larg.

DISCUŢII

1. Feocromocitom. Deşi până la ora actuală au fost descrise o varietate de căi de abord asupra glandei suprarenale, abordul transperitoneal convenţional este considerat ideal pentru excizia unui feocromocitom (6). Acest lucru, se bazează pe faptul că este demonstrat, conform regulei de "10%", că în aproximativ 10% din cazuri tumora este localizată în afara glandei suprarenale-ectopic, poate fi multiplă sau poate fi malignă. Îmbunătăţirea mijloacelor de explorare, înalta rezoluţie a computer-tomografelor actuale întarită de senzitivitatea scintigrafiei cu 6-MIBG, elimină necesitatea unei explorări extinse transperitoneale a posibilelor sedii ectopice. Astfel în aceste condiţii se pot ridica 2 probleme.

Prima este reprezentată de revenirea la abordul posterior sau lateral retroperitoneal convenţional, care astfel elimină riscurile complicaţiilor legate de un abord transperitoneal (susceptibilitate mai mare la infecţii respiratorii, mobilizare tardivă etc.).

A doua este reprezentată de faptul că, în cazul accesibilităţii la astfel de explorări imagistice care se apropie de perfecţiune, eliminând complet necesitatea explorării intra-operatorii ca ultimă metodă diagnostică, poate, sau nu, fi luată în calcul chirurgia minim invazivă retoperitoneală sau transperitoneală în cazul feocromocitomului? Luând în calcul experienţele diverşilor autori care publică experienţa lor şi bazaţi pe experienţa noastră, putem spune că răspunsul este destul de greu de dat. Înclinăm spre evitarea acestui tip de intervenţie pentru această afecţiune. Chirurgia minim invazivă în cazul feocromocitomului, ar pute fi acceptată în anumite condiţii (2, 3, 4):

- tumori care nu sunt voluminoase,
- tumori care nu au nici cea mai mică suspiciune de degenerare malignă,
- pacienţi cu o pregătire preoperatorie cât mai bună (1).

2. Sindrom Cushing. Pentru această afecţiune opiniem pentru intervenţie convenţională transperitoneală, în cazul când se efectuează o suprarenalectomie bilaterală, şi pentru abordul postero-lateral, prin lombotomie clasică, când se efectuează operaţia unilateral.

Abordul minim invaziv retroperitoneal/transperitoneal este benefic pentru bolnav, dar trebuie menţionată dificultatea procedeului, prin dispoziţia particulară şi aspectul caracteristic al ţesutului adipos retroperitoneal la aceşti bolnavi care îngreuează procedeul, deseori glanda suprarenală fiind greu de decelat (2, 8).

3. H.A.P. Conn. În această situaţie, chirurgia minim invazivă îşi găseşte o aplicaţie clară şi uşor de efectuat, dacă luăm în considerare că aceste leziuni de obicei au dimensiuni reduse, iar bolnavii în general se pretează foarte bine ca stare de nutriţie şi tip constituţional, pentru chirurgia minim invazivă (2, 7, 9).

CONCLUZII

Au fost înregistrate progrese majore în diagnosticul şi tratamentul afecţiunilor tumorale ale glandei suprarenale generatoare de hipertensiune arterială.

În cazul feocromocitoamelor tratamentul chirurgical trebuie să respecte principiile de bază, obligatorii:

- expunere largă a câmpului operator;
- manipulare tumorala redusă;
- izolare şi interceptare timpurie a drenajului venos principal;
- îndepartarea tumorii cu capsula intactă;
- explorarea tuturor posibilelor sedii ectopice.

Chirurgia minim-invazivă pentru feocromocitom, fie că este executată laparoscopic fie retroperitoneoscopic, este indiscutabil o achiziţie modernă, dar considerăm că trebuie privită cu rezervă.

În cazul suprarenalectomiilor pentru sindrom Cushing sau hiperaldosteronism primar Conn, chirurgia minim invazivă poate fi aplicată cu succes.

BIBLIOGRAFIE

1. Godellas C.V., Surgical approach to adrenal neoplasms: laparoscopic versus open adrenalectomy, *Surg Oncol Clin N Am*, 1998, 7 (4), 807-814.
2. Gordon Rd., Primary aldosteronism, *World J Surg*, 2001, 25 (7), 941-948.
3. Hanna N.N.,Keneday D.E., Advances in the management of adrenal tumors, *Curr Opin Oncol*, 2000, 12 (1), 49-53.
4. Janetschek G., Surgical options in adrenalectomy: laparoscopic versus open surgery, *Curr Opin Urol*, 1999, 9 (3), 213-218.

5. Lau H., Lo C.Y., Lam K.Y., Surgical implication of underestimation of adrenal tumor size by computed tomography, *Br J Surg*, 1999, 86 (3), 385-387.
6. Mathew S., Perakath B., Phaeochromocytoma: experience from a referral hospital in southern India, *Austr N Z J Surg*, 1999, 69 (6), 456-460.
7. Neumann H.P., Bender B.U., Reincke M., Adrenal sparing surgery for phaeochromocytoma, *Br J Surg*, 1999, 86 (1), 94-97.
8. Reinicke M., Subclinical Cushing's syndrome, *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2000, 29 (1), 43-56.
9. Vaughan E.D.Jr., Surgical options for open adrenalectomy, *World J Urol*, 1999, 17 (1), 40-47.

NOUTĂŢI

TRIPROFILAXIA CE INCLUDE NEVIRAPINĂ DUPĂ EXPUNEREA LA HIV-1

Tratamentul profilactic a fost recomandat după expunerea la infecţia cu HIV-1. Până în prezent, ghidul englezesc recomanda un regim triplu cu zidovudină, lamivudină şi indanavir. Studiile efectuate au arătat însă o proastă toleranţă a pacienţilor la indanavir şi creşterea numărului de mutaţii asociate cu reducerea susceptibilităţii la zidovudină. O posibilă alternativă terapeutică este în prezent un inhibitor nonnucleozidic de revers transcriptază, denumit nevirapin, cu administrare în două doze pe zi, fără a exista restricţii alimentare pe durata tratamentului. O dată administrat, concentraţia intracelulară terapeutică este atinsă în câteva ore. Încă din mai 1997, regimul profilactic administrat de autorii studiului include stavudina, lamivudina şi nevirapina. Doza de nevirapină utilizată se creşte treptat în primele 14 zile. Într-un studiu început pe 57 de pacienţi, administrarea a fost sistată la 5 pacienţi datorită apariţiei hepatitei drog-indusă (Benn D.P., Mercey E.D. et al., Prophylaxis with a nevirapin-containing triple regim after exposure to HIV-1, *Lancet*, 2001, 357, 687-688).

Corina Dima-Cozma

Rolul testărilor pentru Helicobacter pylori la pacienţii cu suspiciune anamnestică de boală ulceroasă

Studiul, desfăşurat la nivel de asistenţă medicală primară, a fost centrat pe dezvoltarea unui scor diagnostic pentru evaluarea prezenţei bolii ulceroase la pacienţii dispeptici. S-a dorit evaluarea testărilor pentru H. pylori şi măsura în care aceste testări aduc un beneficiu mai mare decât simpla anamneză. Au fost elecţionaţi 565 de pacienţi din zona Utrecht într-un studiu transversal, fiind chestionaţi cu privire la prezenţa simptomatologiei caracteristică bolii ulceroase, cu istoric de cel puţin 2 săptămâni. Analiza logistică multivariantă evidenţiază ca determinanţi independenţi şi cu semnificaţie statistică următorii parametri anamnestici: istoric de ulcer, durerea epigastrică sau senzaţia de "gol în stomac" şi fumatul. Testarea pentru H. pylori nu s-a dovedit a aduce un beneficiu sumplimentar atunci când rezultatele au fost raportate la întregul lot evaluat, în schimb la subgrupul cu anamneză sugestivă de boală ulceroasă devine un important mijloc de evaluare ce creşte valoarea predictivă a scorului diagnostic de la 16% la 26% şi orientează tratamentul de eradicare (Weijnen C.F., Numans M.E., de Wit N.J. et al., Testing for Helicobacter pylori in dyspeptic patients suspected of peptic ulcer disease in primary care: cross sectional study, *BMJ*, 2001, 323 (7304), 71-75).

G. Dimofte

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

IDENTIFICAREA CELULELOR INTERSTITIALE CAJAL SI PLASAREA LOR IN CONTEXTUL STRUCTURAL AL PERETELUI INTESTINAL

F. Filipoiu[1], G. Lupu[1], E. Tarta[1], Anca Indrei[2], D Paduraru[2], L. Şorodoc[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "C. Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Anatomie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
2 Disciplina de Anatomie
3 Clinica de Urgenţe Medicale

CAJAL INTERSITIAL CELLS IDENTIFICATION (Abstract) : Cajal interstitial cells are cells that are found in the abdominal digestive system wall, between neurons and smooth muscular tissue. They are considered to be pacemakers for slow intestinal waves. The paper discuss about the electron-microscopic identification of Cajal interstitial cells in the rat small intestine wall, cell morphology, placement of these cells in the muscular layer and the relation between Cajal interstitial cells and the components of the nervous plexus. Fragments of rat small intestine have been prepared for electron microscopy examination. Cajal interstitial cells have been found in different locations : in the circular muscular layer, around the nervous nodes and between the muscular layers (longitudinal and circular). The main morphologic characteristic of these cells is the aspect of cytoplasm, with numerous vacuoles and long extensions, some of them very thin, with a tendency to divide. Some Cajal interstitial cells form a network that surrounds the nervous nodes. Other form junctions with the muscular cells and with the interstitial neurons. **Key words** : SMALL INTESTINE, INTERSTITIAL CELLS, CELL MORPHOLOGY, LOCATION

Celulele interstiţiale "ale lui Cajal" (ICC), au fost descrise pentru prima dată, în urmă cu un secol, de Ramon y Cajal, ca "neuroni primitivi" în peretele intestinal. În timp, s-a reuşit identificarea acestor celule prin caracteristicile lor morfologice în microscopie optică şi electronică, dar mai ales prin imunohistochimie, datorită reactivităţii specifice la anticorpi anti c-kit. S-a reuşit, de asemenea, evidenţierea lor în culturi de celule musculare.

Rezumând datele accesibile din literatură, până în prezent despre ICC se cunosc următoarele :

- sunt celule prezente în pătura musculară circulară a tubului digestiv abdominal ;
- au formă stelată, numeroase prelungiri, caveole şi mitocondrii, benzi de microfilamente ;
- pot fi izolate sau în reţea ;
- formează joncţiuni gap cu miociţii de lucru, dar şi cu neuronii plexurilor enterice (probabil cu neuroni excitatori, colinergici) ;
- generează unde lente (sunt considerate pace-makeri pentru acest tip de unde) ;
- exista opinii conform cărora ICC au rol în relaxarea musculară, mediată de oxidul nitric ;
- sunt probabil celule de origine mezenchimală (ICC s-au dezvoltat şi în culturi de colon "crest free", ceea ce exclude originea din crestele neurale). Diferenţierea ICC necesita KIT-ligand, care poate fi furnizat de neuroni (protooncogena c-KIT codează un receptor pentru tyrosin-kinaza, KIT, care este de fapt un antigen de suprafaţă). De asemenea, dezvoltarea ICC necesită "cell stem factor". Sursa lui poate fi stratul muscular circular.
- ICC posedă receptori de suprafaţă : kit, un receptor pentru tyrosin-kinaza, NK1 (neurokinin receptor), somatostatin receptor

Ce nu se ştie despre ICC :

- nu există un model al distribuţiei ICC ; nu se cunoaşte bine felul în care sunt repartizate de-a lungul tractului digestiv, şi la nivelul fiecărui segment digestiv (de exemplu, diferenţa de localizare între fornixul şi antrul gastric) ;
- răspândirea lor în grosimea peretelui digestiv ; dacă există şi în stratul muscular longitudinal, în submucoasă, sau în muscularа mucoasei ;
- în general, populaţia de ICC este considerată omogenă, dar e posibil să nu fie aşa nici ca structură şi nici ca funcţie (vezi diferenţierile dintre neuroni) ;
- ICC se impun în literatură ca celule pacemaker pentru undele lente, dar nu există nici o caracterizare morfo-funcţională a acestui pace-maker, şi nici o localizare certă ; există studii care arată că fibrele musculare netede pot genera unde lente şi fără ICC ;
- nu se cunoaşte mecanismul comunicării între neuron şi ICC şi nici între ICC şi celula musculară, nici al ICC între ele ;
- nu se ştie ce se întâmplă cu contracţia, dacă joncţiunile cu miociţii sunt blocate ;
- localizările receptorilor nu au fost confirmate electronomicroscopic (tehnicile de identificare sunt probabil creditate în exces) ;
- în studiile de dezvoltare, nu e avută în vedere şi posibilitatea originii din ectomezenhim ;
- nu se ştie dacă are precursori şi care sunt etapele de evoluţie ;
- nu există o bună tehnică de identificare pentru microscopia optică ;
- nu există un model electrofiziologic, biochimic şi farmacologic, bine structurat, argumentat şi confirmat de clinică, în care să fie plasate ICC.

Lucrarea urmăreşte identificarea electronomicroscopică a ICC în peretele intestinului de şoarece, precizarea morfologiei celulare, a dispoziţiei acestor celule în grosimea paturii musculare, în raport cu :

- fibrele musculare longitudinale şi circulare
- interstiţiul dintre păturile musculare
- componentele plexului nervos mienteric.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am utilizat 5 şoareci adulţi sănătoşi rasa Wistar (250-300g), respectând regulile şi reglementările internaţionale privind animalele de experienţă. Sacrificarea animalelor s-a realizat după anestezie cu eter.

Sub lupă, fragmentele proaspete de intestin de şoarece au fost aduse la dimensiuni de circa 1/1 mm, care au fost prelucrate dupa cum urmează :

- fragmentele au fost prefixate in glutamaldehida 2,5%, în tampon 0,1M, timp de o oră la 4°C ;
- după spălare în tampon, au fost postfixate în tetraoxid de osmiu 2%, în tampon 0,5M, timp de o oră la 4°C ;
- fragmentele au fost ulterior deshidratate în alcooluri de concentraţie crescândă, clarificate în propilenoxid şi incluse în Epon 812 ;
- secţiunile au fost contrastate cu citrat de plumb şi acetat de uranil ;
- secţiunile ultrafine, au fost montate pe pile de cupru şi au fost examinate la microscopul electronic Philips 301.

REZULTATE

Am identificat câteva localizări specifice pentru celulele interstiţiale Cajal. Fig. 1 arată localizarea ICC în masa păturii musculare circulare. Celula, cu aspect stelat, este interpusă între un neuron interstiţial,

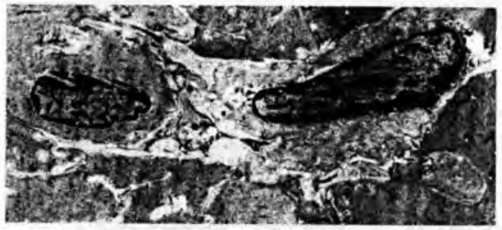


Fig. 1. ICC localizată în pătura musculară circulară

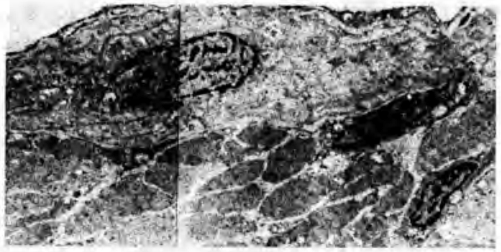


Fig. 2. ICC cu localizare în mantaua periganglionară

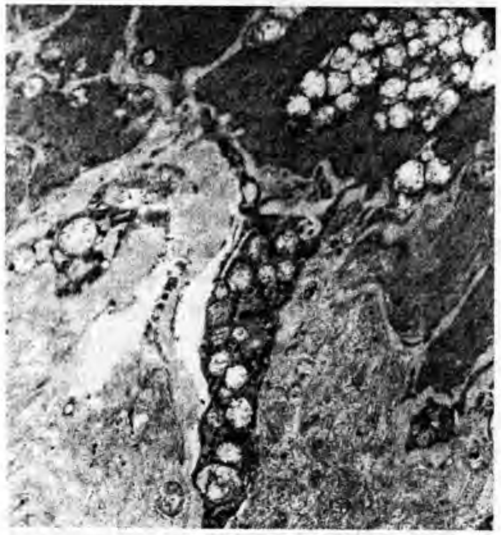


Fig. 3. ICC cu localizare periganglionară

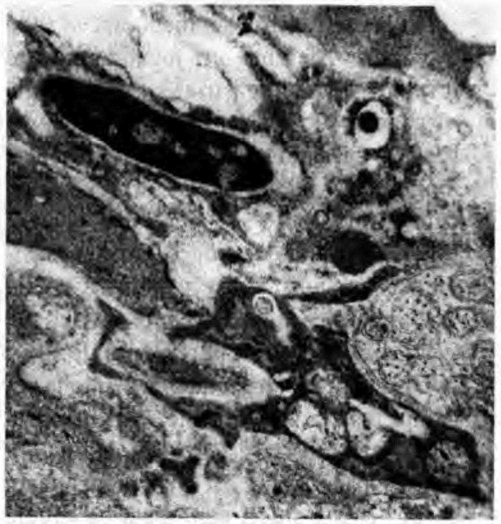


Fig. 4. Legătura dintre ICC şi celula musculară

neganglionar, cu prelungirile sale (pe deoparte), şi câteva celule musculare (pe de altă parte). Celula interstiţială prezintă intracitoplasmatic numeroase caveole de dimensiuni şi claritate neregulate. Are, de asemenea, prelungiri cu cel puţin două grade de diviziune. Unele dintre prelungirile dinspre celula musculară tind să înconjoare miocitul. Altele, de dimensiuni mai reduse, se îndreaptă spre mici depresiuni de pe membranele unor celule musculare vecine.

Prelungirea cu direcţie neuronală pătrunde într-un "golf" cuprins între neurite. Pe aceeaşi imagine, observăm că neuronul emite şi prelungiri în direcţia celulelor musculare vecine, stabilind probabil legături de tip sinaptic cu acestea (pentru existenţa sinapselor pledează îngroşările sarcolemei).

A doua localizare a celulelor interstiţiale este periganglionară. În fig. 2 se văd astfel de celule, situate în mantaua periganglionară, între ganglion şi celulele musculare. De aceasta dată, avem şi şansa vizualizării unei celule cu nucleu. Acesta se prezintă alungit, cu numeroşi corpi denşi intranucleari. Citoplasma are caveole caracteristice, heterogene din punct de vedere al mărimii şi clarităţii. Prelungirile celulare le-am putea împărţi în două categorii : unele, foarte lungi şi subţiri, tind să se unească cu prelungirile unor celule interstiţiale vecine, realizând o reţea periganglionară (componentă a mantalei periganglionare). Alte prelungiri, mai scurte, se îndreaptă spre celulele musculare vecine.

Tot periganglionar, dar mai specific, celulele interstiţiale "umplu" hilurile ganglionilor din plexul Auerbach (fig. 3). Unele dintre aceste celule stabilesc legături sub formă de "piciorуş" cu celulele musculare (fig. 4) sau cu butoni sinaptici pe care îi înconjoară cu ramificaţiile dihotomice, ca în figura de detaliu (fig. 5).

Al treilea tip de celule interstiţiale a fost evidenţiat în număr mare în interstiţiul dintre pătura musculară longitudinală şi circulară (fig. 6). Celulele au aceleaşi caracteristici, cu multe caveole şi prelungiri citoplasmatice.

DISCUŢII

Criteriile principale de identificare ale ICC sunt reprezentate de : nucleul voluminos şi întunecat, cu corpi denşi ; citoplasma abundentă, cu numeroase caveole ; prelungirile citoplasmatice lungi, neregulate, unele foarte subţiri ; tendinţa la dihotomie a prelungirilor şi aspectul de reţea realizat de aceste prelungiri. Raportul cu celulele musculare este indispensabil pentru diagnosticul pozitiv.

Celulele interstiţiale periganglionare, apar pe secţiunile microscopice ca celule ovale, triunghiulare sau neregulate. ICC din pătura musculară circulară apar însă ca celule stelate.

Populaţia celulelor interstiţiale din peretele intestinal este, din punct de vedere al localizării dar şi morfologic, o populaţie celulară marcată de diversitate.

Reamintim că plexul nervos mienteric are în structura sa : ganglioni aşezaţi între cele două straturi musculare, mici ganglioni în stratul muscular circular, neuroni interstiţiali neganglionari între fibrele musculare circulare, precum şi fibre nervoase care interconectează grupele neuronale.

Faţă de această repartiţie a structurilor nervoase, am găsit ICC în relaţie directă numai cu neuroni interstiţiali neganglionari, în stratul muscular circular. Pe de altă parte, aceşti neuroni stabilesc direct legături sinaptice cu fibre musculare circulare.

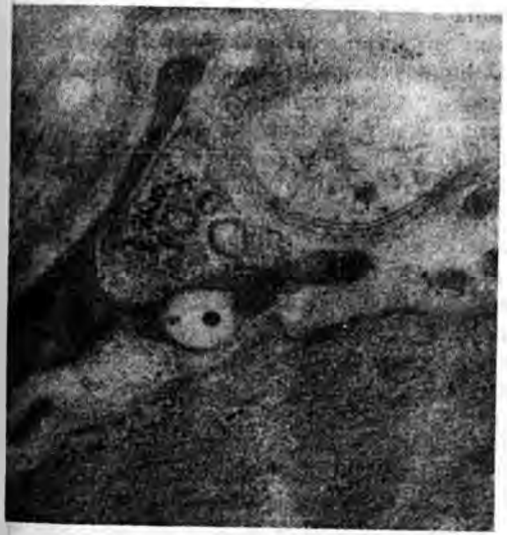


Fig. 5. Aspect de detaliu

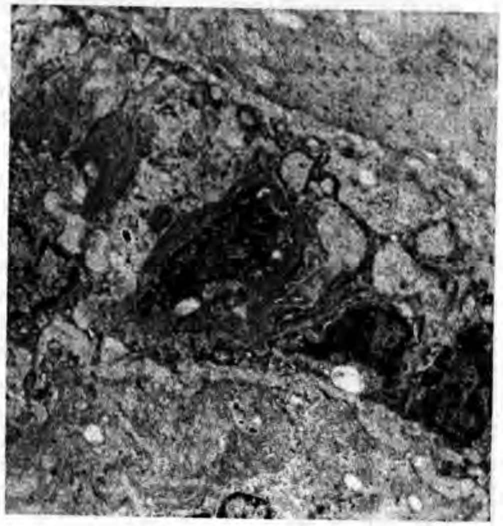


Fig. 6. ICC cu localizare în interstiţiul dintre păturile musculare longitudinală şi circulară

CONCLUZII

ICC periganglionare şi cele care umplu "hilurile" ganglionilor din plexul Auerbach formează o reţea periganglionară, conectată la fibrele musculare circulare. Nu am găsit legături directe cu neuronii ganglionari.

Prezenţa ICC în interstiţiul dintre păturile musculare longitudinală şi circulară, se face într-o dispoziţie cu aspect de reţea.

Aceste precizări privind morfologia şi situaţia ICC reprezintă un element de noutate, ce poate fi punctul de plecare pentru o imagine mai amplă asupra funcţiilor celulelor interstiţiale în tractul digestiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Kluppel M., Huizinga J.D., Malysz J., Bernstein A., Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine, *Dev Dyn*, 1998, 211 (1), 60-71.
2. Koh S.D., Sanders K.M., Ward S.M., Spontaneous electrical rhythmicity in cultured interstitial cells of Cajal from the murine small intestine, *J Physiol*, 1998, 15; 513 (Pt 1), 203-213.
3. Rumessen J.J., Identification of interstitial cells of Cajal. Significance for studies of human small intestine and colon, *Dan Med Bull*, 1994, 41 (3), 275-293.
4. Thomsen L., Robinson T.L., Lee J.C., Farraway L.A., Hughes M.J., Andrews D.W., Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current, *Nat Med*, 1998, 4 (7), 848-851.

NOUTATE

TRATAMENTUL BOLII POLICHISTICE RENALE CU UN NOU INHIBITOR DE TIROZINKINAZĂ

Autorii articolului de faţă au publicat anterior un studiu în care au demonstrat rolul esenţial în creşterea activităţii receptorilor factorului de creştere epidermală (EGFR) în medierea formării chisturilor renale şi hiperplazia epiteliului biliar la modelele murine cu boală polichistică renală autosomal recesivă (ARPKD). Acest studiu a avut drept scop să determine dacă tratamentul cu inhibitori ai activităţii EGRF ai tirozin kinazei (EKI-785) ar reduce sau nu anomaliile renale şi biliare la murinii cu ARPKD. Pui nou născuţi au fost trataţi cu EKI-785 şi inhibitor specific EGFR tirozin-kinază. Animalele au fost tratate prin injecţii intraperitoneale începând cu a 7-a zi postnatal până în a 24-a sau a 48-a zi. Eficacitatea EKI-785 a fost măsurată prin reducerea indicelui chistic, creşterea duratei medii de viaţă şi menţinerea unei funcţii renale normale. Tratamentul şoriceilor cu EKI-785 a condus la o semnificativă reducerea a leziunilor chistice ale tubilor colectori (TC), îmbunătăţirea funcţiei renale, reducerea anomaliilor epiteliale biliare şi o creştere a speranţei de viaţă. Animalele cu boală polikistică, care nu au fost tratate, au murit prin insuficienţă renală la 24 zile postnatal (P-24), cu un indice chistic al TC de 4,8, osmolaritate urinară maximală de 361mOsm şi o moderată până la severă anomalie biliară. Animalele cu boală polichistică tratate cu EKI-785 până în ziua a 48-a postnatal (P-48) au supravieţuit, au avut o funcţie renală normală, o reducere a indicelui chistic al TC de 2,0 ($P<0,02$), o triplare a capacităţii de concentrare urinare ($P<0,01$) şi o semnificativă reducere în proliferarea/fibroza epitelială biliară. În concluzie, acest studiu a demonstrat că EKI-785 are eficienţă terapeutică în îmbunătăţirea anomaliilor histopatologice şi în scăderea mortalităţii la murinii cu ARPKD (Sweeney W.E., Chen Y., Nakanisshi K. et al., Treatment of policystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor, *Kidney Int*, 2001, 57, 33-40).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

CRITERII HISTOPATOLOGICE CANTITATIVE DE APRECIERE A ÎNCADRĂRII TUMORILOR OSOASE CU CELULE GIGANTE

Doina Lucia Frîncu[1], L.L. Frâncu[1], Alice Chirana[2], Dorelia Călin[1], Adriana Niţescu[3], R. Crişan-Dabija[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Departamentul de Anatomie
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
2 Laboratorul de Anatomie Patologică
3 Clinica de Chirurgie Ortopedică

QUANTITATIVE HISTOPATHOLOGICAL CRITERIAS IN PREDICTING THE GIANT BONE CELL TUMORS' GRADING (Abstract): The giant bone cell tumour is a benign osteolitical tumour of spongious tissue. The evolving characters claimed the identification of the high-risk tumours for improving the prognostics. There were used samples of primitive tumours from 69 patients, paraffin included and coloured H&E and then examined with interactive digital video software. The quantitative standard measurements of giant cells (aria, perimeter and diameter), stereology (percentual volumes of cells, blood vessels and stroma) and proliferative activity assessment were made on the representative sections. The dimensions of the giant cells are higher in the Grade I and are lower in Grade II and III, with a dimensional variability. Bone giant cell tumours with mitotic rate less $1/mm^2$ were exclusively nonaggressive. Quantitative studies reveal the morphopathological changing specific for the grading and evolving forms of giant bone cell tumours. The stereology and mitotic activity index are essential predictive indicators and may be used in early detection of aggressiveness and malignancy. Key words: GIANT CELL TUMOR OF BONE, STANDARD MEASUREMENT, STEREOLOGY

Tumora osoasă cu celule gigante (osteoclastomul) este o tumoră primară benignă osteolitică a ţesutului osos spongios. Jaffe, încă din 1940, subliniază confuzia la care se pretează termenul de *osteoclastom*. Unii autori (4, 9) subliniază asemănarea cu *tumora brună* din paratiroidism, în care se întâlneşte de asemeni celula gigantă, dar explorările paraclinice şi topografia permit diagnosticul diferenţial. Din acest motiv majoritatea patologilor au adoptat nomenclatura *tumoră osoasă cu celule gigante* (TOCG).

Se întâlneşte predominant la adulţii tineri şi afectează în special porţiunile juxtaarticulare ale oaselor lungi, cel mai frecvent epifizele distale ale femurului sau radiusului şi proximale a tibiei (13, 7, 8, 14). Acest tip tumoral nu şi-a găsit un loc propriu de încadrare în clasificarea tumorilor osoase datorită diversităţii aspectelor histopatologice şi relativei benignităţi a unor forme. Totuşi, deşi aparent benignă, tumora osoasă cu celule gigante este capabilă să producă leziuni la distanţă, mai ales în plămân (7, 13, 8).

Recurenţa locală nu poate fi apreciată după aspectul histopatologic (6), ceea ce a făcut necesară identificarea unor parametri cantitativi care să diferenţieze tumorile cu risc de malignitate crescut de cele cu risc scăzut, scopul esenţial fiind evaluarea prognosticului.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au folosit tumori primitive de la 69 de pacienţi ai Clinicii de Chirurgie Ortopedică din Spitalul de Recuperare Iaşi, recoltate prin rezecţie intraoperatorie. Fragmentele au fost prelucrate pentru diagnosticul histopatologic în Laboratorul de Anatomie Patologică a aceluiaşi spital: fixare în formol 10-12%, prelucrare la parafină şi colorare cu H şi E pentru diagnosticul histopatologic calitativ şi cantitativ. Examenul histopatologic a identificat 49 TOCG operate în perioada 1989-2000.

Cazurile au fost sistematizate în trei grupe după criteriile Jaffé şi Lichtenstein: gradul I şi II, fiecare cu două subgrupe (agresiv şi nonagresiv) identificate după aspectele clinice şi radiologice şi gradul III cu modificări sarcomatoase evidente.

Studiile microscopice cantitative au fost efectuate la Catedra de Anatomie a U.M.F. "Gr.T. Popa Iaşi", cu ajutorul unei metode digitale interactive (PRODIT 5.2.). S-au selectat secţiunile fără vicii de prelucrare, iar pe ariile cu celularitatea cea mai bogată s-au utilizat opţiunile: măsurătoarea standard, stereologia şi activitatea proliferativă.

A. Prin ***măsurătoarea standard*** s-au activat, în fiecare caz, câte 30 de celule gigante, cuantificându-se diferite variabile (perimetrul, aria, diametrul, axa mare, axa mică, rotunjimea etc.). Parametrii au fost verificaţi statistic, calculându-se pentru fiecare: media, mediana, modulul, deviaţia şi eroarea standard, variaţia, coeficientul de eroare, valorile maximă şi minimă, excentricitatea, asimetria în frecvenţa de distribuţie, gradul de netezime al curbelor (kurtoza) etc., după care s-au reprezentat grafic.

B. ***Stereologia*** a permis estimarea volumelor procentuale (%) ale componentelor tumorale. S-au determinat structurile de referinţă: celulele gigante, stroma sau matricea tumorii (celule mononucleate şi fibre conjunctive) şi vasele sanghine. În fiecare caz s-a studiat cu obiectivul 40x o suprafaţă test de 0,139628 mm^2 care corespunde la 480 puncte pe grila test cu paralele Weibel, cu distanţa dintre două puncte $d = 18{,}33$ μm. Raportul statistic a apreciat volumele %, pe grade, în fiecare caz, rezultatele fiind verificate statistic şi reprezentate grafic.

C. ***Activitatea proliferativă*** s-a apreciat pe 30 câmpuri consecutive în fiecare caz, utilizând ocular 10x, obiectiv 40x şi un câmp test circular cu diametrul de 450 μm şi suprafaţa de 0,159043 mm^2. S-au cuantificat: indexul activităţii mitotice (MAI) care reprezintă numărul total de figuri mitotice numărate pe aceste câmpuri şi densitatea mitotică (numărul de mitoze/mm^2).

REZULTATE

A. ***Măsurătoarea standard*** a urmărit dimensiunile celulelor gigante în toate grupele studiate, rezultatele fiind prezentate separat pe grade, forme agresive şi nonagresive, pentru fiecare din parametrii studiaţi, insistând asupra aspectelor semnificative (tab. I).

TABELUL I

Centralizator cu valorile medii ale parametrilor celulelor gigante

LOT	ARII	PERIMETRE	DIAMETRE
Gradul I nonagresiv	2613,4877	200,1083	57,1818
Gradul I agresiv	1939,6515	163,4485	48,8950
Gradul II nonagresiv	1961,8371	165,6023	49,6308
Gradul II agresiv	720,8021	101,2928	30,0349
Gradul III agresiv	239,7201	57,2853	17,1757

1. *Tumora osoasă cu celule gigante, gradul I*

În *forma nonagresivă* s-au înregistrat următoarele valori:

Aria celulelor gigante este în medie de 2613,4877 μm^2, mediana fiind de 2587,5352 μm^2 şi modulul de 3794,0856 μm^2, deci distribuţia valorilor prezintă o asimetrie negativă. Valoarea ariilor variază între o minimă de 1464,9954 μm^2 şi o maximă de 3853,8059 μm^2. Eroarea standard are valori mici, ceea ce arată semnificaţia modificărilor constatate, factorii aleatori influenţând puţin parametrul studiat.

Perimetrul celulelor gigante este în medie de 200,1083 μm. Modulul are valoarea de 219,4649 μm, deci distribuţia valorilor prezintă o asimetrie negativă. Valoarea perimetrelor variază între o minimă de 148,7894 μm şi o maximă de 261,8703 μm.

Diametrul celulelor gigante este în medie de 57,1818 μm. Modulul are valoarea de 69,3772 μm, existând o asimetrie negativă a rezultatelor individuale. Diametrul maxim este de 70,0487 μm, iar cel minim de 43,1890 μm. Deviaţia standard şi eroarea standard au valori foarte mici, arătând că modificărilor constatate sunt foarte semnificative, ne-influenţate de factori aleatori.

În *forma agresivă* s-au înregistrat următoarele valori:

Aria celulelor gigante are o medie de 1939,6515 μm^2. Modulul de 1589,1243 μm^2, deci distribuţia valorilor prezintă o asimetrie pozitivă. Ariile variază foarte mult, între o minimă de 1022,3700 μm^2 şi o maximă de 3541,2778 μm^2, ceea ce demonstrează a mare variabilitate a dimensiunilor celulelor gigante în această formă. Eroarea standard are valori mici, modificările constatate fiind semnificative, factorii aleatori influenţând puţin parametrul studiat. Valorile individuale ale ariilor studiate sunt mai puţin concentrate în jurul mediei decât în distribuţia normală *(platikurtoză)*, având o largă plajă de întindere.

Perimetrul celulelor gigante este în medie de 163,4485 μm. Modulul are valoarea de 151,4264 μm, deci distribuţia valorilor prezintă o asimetrie pozitivă. Valoarea perimetrelor variază între o minimă de 116,4140 μm şi o maximă de 224,1445 μm. Valorile individuale sunt mai puţin concentrate în jurul mediei decât în distribuţia normală *(platikurtoză)*, întinzându-se pe o mare suprafaţă.

Diametrul celulelor gigante este în medie de 48,8950 μm. Modulul are valoarea de 44,6233 μm, existând o asimetrie pozitivă a rezultatelor individuale. Diametrul maxim este de 67,1483 μm, iar cel minim de 36,0794 μm. Deviaţia standard şi eroarea standard au valori mici, arătând că modificărilor constatate sunt semnificative.

Valorile individuale ale parametrilor celulelor gigante din TOCG gradul I sunt mai puţin concentrate în jurul mediei decât în distribuţia normală (*platikurtoză*).

TUMORA OSOASĂ CU CELULE GIGANTE, GRADUL II

În *forma nonagresivă* s-au înregistrat următoarele valori:

Aria celulelor gigante are o medie de 1961,8371 μm^2. Modulul de 1957,1689 μm^2, deci distribuţia valorilor prezintă o asimetrie negativă. Valoarea ariilor celulelor gigante variază între o minimă de 1091,1350 μm^2 şi o maximă de 3400,5588 μm^2. Eroarea standard are valori mici, ceea ce arată semnificaţia modificărilor constatate, factorii aleatori influenţând puţin parametrul studiat.

Perimetrul celulelor gigante este în medie de 165,6023 μm. Modulul are valoarea de 156,9239 μm, deci distribuţia valorilor prezintă o asimetrie pozitivă. Valoarea perimetrelor variază între o minimă de 135,0020 μm şi o maximă de 260,2693 μm.

Diametrul celulelor gigante este în medie de 49,6308 μm. Modulul are valoarea de 49,3972 μm, existând o asimetrie pozitivă a rezultatelor individuale. Diametrul maxim este de 65,8007 µm, iar cel minim de 37,2730 µm. Deviaţia standard şi eroarea standard au valori mici, modificările constatate fiind semnificative.

În *forma agresivă* s-au înregistrat următoarele valori:

Aria celulelor gigante are o medie de 720,8021 µm^2. Modulul de 730,8021 µm^2, deci distribuţia valorilor prezintă o asimetrie negativă. Ariile variază foarte mult, între o minimă de 1022,3700 µm^2 şi o maximă de 3541,2778 µm^2, ceea ce demonstrează a mare variabilitate a dimensiunilor celulelor gigante în această formă. Eroarea standard are valori mici, modificările constatate sunt semnificative, factorii aleatori influenţând puţin parametrul studiat.

Perimetrul celulelor gigante este în medie de 101,2928 µm. Modulul are valoarea de 96,9065 µm, deci distribuţia valorilor prezintă o asimetrie pozitivă. Valoarea perimetrelor variază între o minimă de 73,9309 µm şi o maximă de 157,4787 µm.

Diametrul celulelor gigante este în medie de 30,0349 µm. Modulul are valoarea de 30,6294 µm, existând o asimetrie negativă a rezultatelor individuale. Diametrul maxim este de 47,1896 µm, iar cel minim de 22,6559 µm. Deviaţia standard şi eroarea standard au valori mici, arătând că modificărilor constatate sunt semnificative.

În TOCG gradul II, ambele forme, valorile individuale ale parametrilor celulelor gigante sunt mai puţin concentrate în jurul mediei (*leptokurtoză*).

Tumora osoasă cu celule gigante, gradul III are morfologie sarcomatoasă şi este totdeauna o formă agresivă a TOCG.

Aria celulelor gigante are o medie de 239,7201 µm^2. Modulul de 227,6824 µm^2, deci distribuţia valorilor prezintă o asimetrie negativă. Ariile variază foarte mult, între o minimă de 99,1829 µm^2 şi o maximă de 494,5661 µm^2, ceea ce demonstrează a mare variabilitate a dimensiunilor celulelor gigante în această formă. Eroarea standard are valori mici, modificările constatate fiind semnificative.

Perimetrul celulelor gigante este în medie de 57,2853 µm. Modulul are valoarea de 57,5979 µm, deci distribuţia valorilor prezintă o asimetrie negativă. Valoarea perimetrelor variază între o minimă de 36,9561 µm şi o maximă de 85,9561 µm.

Diametrul celulelor gigante este în medie de 17,1757 µm. Modulul are valoarea de 17,1265 µm, existând o asimetrie pozitivă a rezultatelor individuale. Diametrul maxim este de 25,0938 µm, iar cel minim de 11,2376 µm. Deviaţia standard şi eroarea standard au valori mici, arătând că modificărilor constatate sunt semnificative. În TOCG gradul III, valorile individuale ale ariilor şi perimetrelor celulelor gigante indică *leptokurtoză*, iar diametrele *platikurtoză*.

Reprezentarea grafică a perimetrelor şi diametrelor celulelor gigante evidenţiază o mare dispersie a dimensiunilor, o mare variabilitate de la un câmp la altul, de la o zonă tumorală la alta (fig. 1 şi fig. 2). Putem concluziona că celulele gigante sunt reduse drastic în formele agresive ale gradelor I şi II şi au o mare inegalitate dimensională. În gradul III celulele gigante au dimensiunile cele mai mici, dar tot cu o mare inegalitate. Dimensiunile celulelor gigante (suprafaţă, perimetru, diametru etc.) se reduc semnificativ de la un grad la altul, mult mai evident în formele agresive.

B. Stereologia cuantifică volumele % ale celulelor gigante, vaselor sanguine şi celulelor stromei care variază semnificativ.

Celulele gigante ocupă volume % diferite: în *gradul I* se reduce de la 46,7 în forma nonagresivă la 38,8 în forma agresivă, în *gradul II* este mai mic decât în gradul I şi se reduce de la 34,6 în forma nonagresivă la 18,1 în forma agresivă, iar în *gradul III* are valorile cele mai mici, de 8,5.

Vasele sanguine îşi reduc volumul % de la un grad la altul, fiind cele mai mici în formele agresive: în *gradul I* este 9,2 în forma nonagresivă şi 8,8 în forma agresivă, în *gradul II* este 7,1 în forma nonagresivă şi 4,8 în forma agresivă, iar în *gradul III* este 4,0.

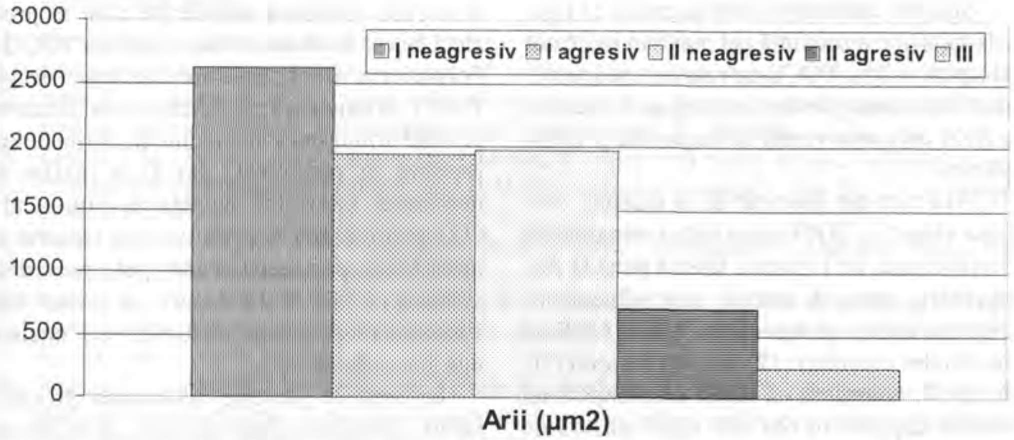


Fig. 1. Reprezentarea grafică a suprafeţelor celulelor gigante

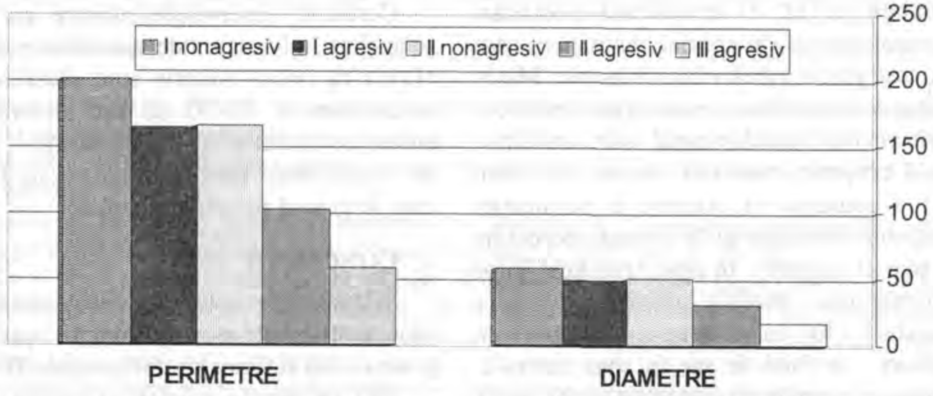


Fig. 2. Reprezentarea grafică a perimetrelor şi diametrelor celulelor gigante

Stroma tumorală prezintă volume % diferite: în *gradul I*, forma nonagresivă este 44,2 şi 52,5 în forma agresivă, în *gradul II* este 58,3 în forma nonagresivă şi 77,1 în forma agresivă, iar în *gradul III* este de 87,5.

Determinările stereologice efectuate evidenţiază modificări foarte semnificative ale principalelor componente tumorale, după valorile lor putându-se aprecia prognosticul.

C. Activitatea proliferativă s-a apreciat corelând evoluţia clinică a cazurilor cu aspectele microscopice. Cazurile au fost împărţite în două grupe, indiferent de gradualitate: forma agresivă şi forma nonagresivă.

Densitatea mitotică (mitoze/mm^2) este diferită semnificativ în cele două grupe: în *forma nonagresivă* s-au cuantificat în medie 2,3 mitoze/mm^2, iar în *forma agresivă* 9,2 mitoze/mm^2.

Indexul activităţii mitotice (IAM) a variat semnificativ: în *forma nonagresivă* s-au cuantificat în medie 4 mitoze la 10 câmpuri, iar în *forma agresivă* 15 mitoze la 10 câmpuri.

Studiile cantitative demonstrează că figurile mitotice reprezintă cel mai bun indicator al agresivităţii. TOCG cu rata mitozei sub 1/mm^2 sunt nonagresive, în timp ce o creştere a IAM defineşte riscul de recurenţă şi metastazare.

Aşa cum am precizat de la început, evoluţia clinică a TOCG prezintă o remarcabilă variabilitate, de la forma latentă până la forma foarte agresivă, factorii care influenţează evoluţia clinică şi agresiunea biologică fiind incomplet elucidaţi (12, 14). Clinicienii (11, 5, 13, 7) consideră că riscul recurenţei unei tumori depinde în cea mai mare măsură de excizia incompletă a tumorii, mai puţin de aspectul radiologic şi histologic, dar morfopatologii (6, 12, 1) semnalează modificări microanatomice, în special cantitative, care definesc gradul agresivităţii tumorale. Majoritatea cercetătorilor consideră că un rol deosebit revine vascularizaţiei care condiţionează creşterea tumorală. Astfel, Sanerkin (11) a remarcat o creştere a permeaţiei canalelor vasculare în în formele bordeline (gradul II agresiv), în lipsa transformărilor sarcomatoase. Studiile privind arhitectura vasculară (10) au evidenţiat trei tipuri de capilare: în fund de sac în zona centrală, capilare sinusoide cu dispoziţie dezordonată în zona intermediară şi capilare liniare care penetrează ţesutul non-tumoral la periferie, ultimele favorizând extensia tumorală. Spre deosebire de aceste date, Krober et al. (3) consideră că, deşi tumora prezintă o angiogeneză extensivă, nu există corelaţie între parametrii vasculari (număr, perimetru, suprafaţă) şi evoluţia clinică a TOCG, în toate formele dispozitivul vascular având aceeaşi valoare. Datele cantitative obţinute de noi relevă o reducere procentuală a volumului vaselor în formele agresive, probabil datorită modificărilor de sens invers ale stromei.

În literatura de specialitate am întâlnit puţine studii morfologice cantitative, concluziile find uneori contradictorii. Romiya et al. (6) corelează atipiile pe care le prezintă celule stromale cu metastazarea TOCG. Fornasier et al. (1), studiind morfometric 14 TOCG, semnalează modificări semnificative privind rotunjimea nucleului în formele cu recidivă şi metastaze, dar şi o mărire a numărului mitozelor asimetrice. Sun et al. (12) studiind TOCG primitive sau recidive a identificat parametri care pot prevedea evoluţia în 70,8 % din cazuri, pe primul loc situându-se procentul celulelor cu nucleu mai mare decât 40 μ^2.

În ceea ce priveşte activitatea proliferativă, datele sunt contradictorii. Rezultatele studiilor noastre sunt similare cu cele obţinute de alţi cercetători (11, 1).

Corelând observaţiile noastre cu cele semnalate în literatura de specialitate putem afirma că riscul evolutiv spre recurenţă şi metastazare al TOCG nu este determinat numai de calitatea actului chirurgical, ci şi de modificările histopatologice cantitative care le preced pe cele calitative.

CONCLUZII

Măsurătorile cantitative obiectivează precoce modificările morfopatologice specifice gradualităţii şi formelor evolutive ale TOCG.

Toţi parametrii cantitativi studiaţi (dimensiunile celulelor gigante, activitatea proliferativă şi volumele % ale componentelor structurale tumorale) au valoare prognostică independentă, dar stereologia şi indicii activităţii proliferative au cea mai puternică valoare predictivă.

IAM este metoda care ar putea fi aplicată în examenul de rutină al TOCG, în primul rând datorită faptului că este rapidă şi uşor de aplicat.

Stereologia a demonstrat existenţa unui raport invers proporţional între volumul % al celulelor gigante şi al stromei, în fiecare grad sau formă clinică. După raportul stereologic obţinut rapid, se poate aprecia evoluţia şi ca urmare se individualizează şi se direcţionează terapia.

BIBLIOGRAFIE

1. Fornasier V.L., Protzner K., Zhang I., Mason L., The prognostic significance of histomorphometry and immunohistochemistry in giant cell tumors of bone, *Hum Pathol*, 1996, 27, 8, 754-760.
2. Jaffe H.L., Lichtenstein L., Portis P.B., Giant cell tumor of bone: its pathologic appearance, grading supposed variants and treatment, *Arch Pathol*, 1940, 30, 993-998.
3. Krober S.M., Greschniok A., Bohm P., Kaiserling E., Giant cell tumor of bone. Morphological, immunohistochemical, morphometric and DNA flow cytometric findings, *Verh Dtsch Ges Pathol*, 1998, 82, 279-283.
4. Pană I., Voinea A., Rovenţa N., Filipescu G., Gorun N., Vlădăreanu M., *Tumorile osului*, Ed. Academiei RSR, Bucureşti, 1984, 89-101.
5. Present D., Bertoni F., Hudson T., Enneking W.F., The correlation between the radiologic staging studies and histopathologic findings in aggressive stage 3 giant cell tumor of bone, *Cancer*, 1986, 57, 237-244.
6. Romiya S., Inouse A., Nakashima M., Ueno A., Fujikawa K., Ikuta H., Prognostic factors in giant cell tumor of bone. A modified histological grading system useful as a guide to prognosis, *Arch Orthop Trauma Surg*, 1986, 105, 2, 67-72.
7. Roux S., Giant cell tumors of bone, *Rev Rhum*, 1998, 65, 2, 139-147.
8. Saglik Y., Yldiz Y., Karakas A., Ogut H., Erekul S., Giant cell tumor of bone, *Bull Hosp Jt Dis*, 1999, 58, 2, 98-104.
9. Salzer-Kuntschik M., Differential dignosis of giant cell of bone, *Verh Dtsch Ges Pathol*, 1998, 82, 154-159.
10. Shen Y., Shi F.W., Chen Y., Yuan G.Q., Sun H.C., Relationship between microvascular structure and biological characteristics of giant cell tumour of bone, *Chin Med J*, 1994, 107, 5, 368-370.
11. Sanerkin N.G., Malignancy, aggressiveness and recurrence in giant cell tumor of bone, *Cancer*, 1980, 46, 1641-1649.
12. Sun D.Q., Feng C.H., Fang J.Q., Biesterfeld S., Boecking A., Quantitative pathological study of aggressiveness of giant cell tumor of bone, *Chin Med J*, 1991, 104, 4, 281-287.
13. Yip K.M., Leung P.C., Kumta S.M., Giant cell tumor of bone, *Clin Orthop*, 1996, 323, 60-64.
14. Zheng M.H., Robbins P., Xu J., Huang L., Wood D.J., Papadimitriou J.M., The histogenesis of giant cell tumour of bone: a model of interaction between neoplastic cells and osteoclasts, *Histol Histopathol*, 2001, 16, 1, 297-307.

NOUTATE

TRATAMENTUL CU PRUCALOPRID ÎN TULBURĂRILE MOTORII GASTRO-INTESTINALE DIN SCLERODERMIE

Sclerodermia este o afecţiune sistemică însoţită de tulburări ale motilităţii gastro-intestinale. Deşi în fazele iniţiale ale bolii se obţine o ameliorare a simptomatologiei utilizând agenţi prokinetici, manifestările mai severe gastro-intestinale sunt dificil de tratat, necesitând alimentaţie parenterală şi spitalizare. Recent, a fost testat un nou agonist al receptorilor de serotonină (5HT4), PRUCALOPRID, descris a avea proprietăţi prokinetice remarcabile, determinând ameliorarea simptomelor şi accelerarea tranzitului intestinal la pacienţii cu constipaţie funcţională cronică. Autorii au raportat 2 cazuri de sclerodermie cu manifestări gastro-intestinale, la care terapia anterioară cu prokinetice nu a dat rezultate, trataţi cu succes cu noul medicament. Aceste constatări sugerează că prucaloprid-ul ar putea fi un promiţător şi eficient medicament în tratarea tulburărilor de motilitate gastro-intestinale din sclerodermie, în contextul confirmării ulterioare a eficienţei sale prin studii dublu orb, controlate (Boeckxstaens G.E., Bartelsman J.F., Lauwers L., Tytgat G.N., Treatment of GI dysmotility in scleroderma with the new enterokinetic agent prucalopride, Am J Gastroenterol, 2002, 97 (1), 194-197).

Ingrid Popa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

EVOLUŢIA FEŢEI LATERALE A EMISFEREI CEREBRALE LA FĂTUL DE 16-21 SĂPTĂMÂNI

H. Varlam, D.Şt. Antohe
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Anatomie Sistemică

EVOLUTION OF THE SUPEROLATERAL SURFACE OF THE CEREBRAL HEMISPHERE ON 16-21 WEEKS FETUS (Abstract): Edification of neocortex is accompanied by the development and growth of the cerebral hemisphere, both processes being part of the more complex one, known under the name of telencephalization. The expression of this process is more acute on the superolateral surface of the cerebral hemisphere that expands laterally by growth of the frontal, temporal and parietal lobes. We describe the modifications of shape and deepness of the lateral cerebral fossa including the stages of its closure. We consider this event as the beginning of the appearance of gyri and sulci on the superolateral surface of the cerebral hemisphere. Key words: CEREBRAL HEMISPHERE, FETUS, LATERAL CEREBRAL FOSSA, MIDDLE CEREBRAL ARTERY

Dezvoltarea emisferelor cerebrale începe după închiderea neuroporilor şi parcurge două etape: etapa embrionară precoce, veziculară, în care cele două emisfere sunt unite prin lamina terminalis şi etapa embrionară tardivă, de debut a telencefalizării (1). Aceasta se caracterizează prin creşterea volumului ventriculilor laterali, dezvoltarea rostrocaudală a corpului calos, deprimarea insulei şi accentuarea convexităţii feţei superolaterale cu apariţia fosei cerebrale laterale (2).

Scopul lucrării de faţă constă în descrierea detaliilor anatomice care participă la edificarea şi închiderea fosei cerebrale laterale şi stabilirea unui *timing* evolutiv fosă cerebrală laterală/emisferă cerebrală.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul nostru s-a desfăşurat pe un număr de 215 feţi cu vârsta cuprinsă între 16-21 săptămâni, de la care am putut examina 203 emisfere drepte şi 202 emisfere stângi, restul fiind distruse în timpul disecţiei. Faţa laterală a emisferei cerebrale a fost pusă în evidenţă după deschiderea cutiei craniene prin abord la nivelul suturii coronale şi secţionarea durei mater. Disecţia s-a efectuat sub microscopul operator Zeiss şi imaginile înregistrate pe linia video Sony.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

La începutul săptămânii a 16-a, faţa superolaterală a emisferei cerebrale este netedă, lipsită de şanţuri şi girusuri. În partea sa antero-inferioară, fosa cerebrală laterală se prezintă ca o depresiune de formă triunghiulară cu margini relativ bine delimitate: marginea posterioară (temporală), cu direcţie rostrocaudală, reprezentată de operculul temporal; marginea anterosuperioară cu un segment posterior (parietofrontal), reprezentat de operculii frontal şi parietal, oblic în jos şi înainte şi un segment anterior (orbital), aproape vertical, mai puţin evident; marginea inferioară (apertura temporo-orbitară), neoperculară, la nivelul căreia fosa laterală se continuă cu substanţa perforată anterioară (3) (fig. 1).

Începând cu această perioadă, adâncirea fosei laterale, prin creşterea lobilor care o delimitează, este evidentă. Marginea temporală bombează superior, ca urmare a creşterii lobului temporal. Segmentul parietofrontal al marginii superioare proemină lateral, şi tinde să se orizontalizeze, în timp ce segmentul orbital îşi păstrează direcţia descendentă. În partea anterioară a fosei, apare un recessus anterosuperior, frontoorbital, delimitat între extremitatea anterioară a operculului frontal şi cel orbital (6) (fig. 2).

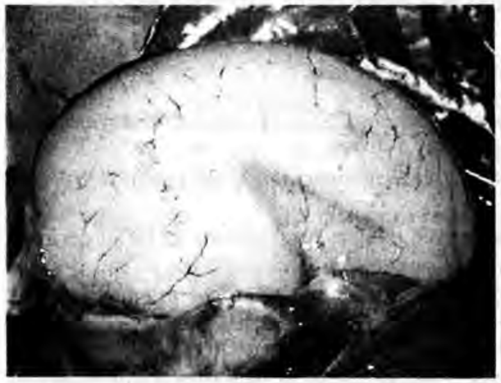


Fig. 1. Marginile fosei cerebrale laterale

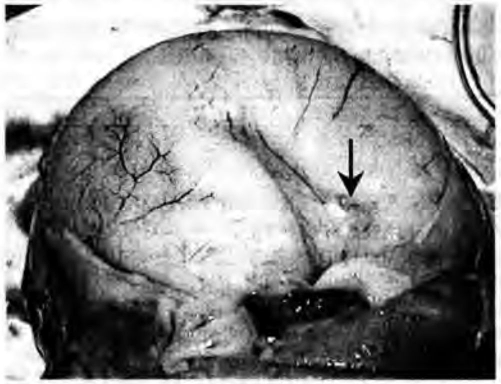


Fig. 2. Recessul fronto-orbital

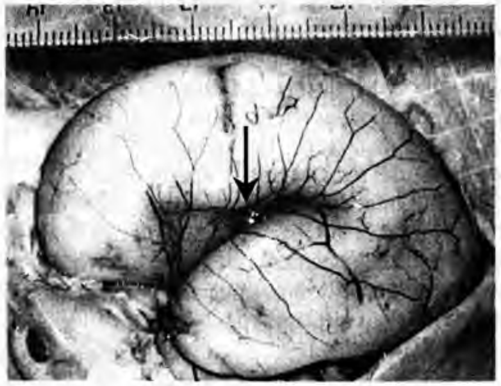


Fig. 3. Pintenele rolandic

La începutul săptămânii a 19-a, dezvoltarea operculilor frontal, parietal şi temporal determină accentuarea adâncirii fosei laterale, al cărei planşeu este format de lobul insulei (5). Recessul fronto-orbital se adânceşte de asemenea, determinând alungirea segmentului orbital al marginii anterosuperioare, care devine mai evident. El reprezintă marginea antero-inferioară, orbitală, a fosei laterale care capătă, astfel, formă patrulateră. La nivelul segmentului parietofrontal al marginii anterosuperioare a fosei laterale, ca urmare a schiţării apariţiei şanţului central Rolando, apare o proeminenţă pe care am numit-o "pintene rolandic" (fig. 3). Prin creşterea inferioară a acestuia către operculul temporal, segmentul postrolandic al fosei laterale se închide treptat şi se transformă într-un şanţ adânc ce constituie extremitatea posterioară a fisurii laterale. Segmentul anterior al acesteia se edifică prin alăturarea versantului polar al operculului temporal şi a celui frontal care închid recessul fronto-orbital (4).

În acelaşi timp, creşterea rostrală a polului lobului temporal şi migrarea sa spre faţa inferioară a emisferei cerebrale duc la dispariţia aperturii temporo-orbitale, fapt ce semnifică închiderea fosei laterale. Tot acum încep să se schiţeze şanţurile frontal superior şi prerolandic, marcând clar începutul procesului de trecere spre stadiul de girencefal.

CONCLUZII

Modificările fosei cerebrale laterale reflectă etapele procesului de telencefalizare care se desfăşoară prin creşterea laterală, polară şi inferioară a emisferei cerebrale, în jurul unei zone care rămâne profundă, reprezentată de lobul insula. Închiderea sa, obiectivată prin dispariţia aperturii temporo-orbitare, poate fi corelată cu începutul giraţiei.

Fosa laterală reprezintă un pasaj arterial spre faţa superolaterală a emisferei cerebrale, fiind considerată, din acest punct de vedere, "hilul" emisferei cerebrale, prin care se angajează artera cerebrală mijlocie.

BIBLIOGRAFIE

1. Moore K.L., The nervous system, in: *The developing human. Clinically oriented embryology*, 4th ed., Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1988, 379-390.
2. Sadler T.W., Central nervous system, in: *Langman's medical embryology*, 6th ed., Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, 396-399.
3. Varlam H., Antohe D.Şt., Macovei G.N., Aspecte evolutive ale fosei laterale la făt în perioada pregirală, *A XI-a Sesiune de Comunicări ştiinţifice*, Constanţa, 6-7 aprilie 2001.
4. Varlam H., Antohe D.Şt., Ţăranu Tr., Macovei G.N., An attempt of *sulcus lateralis* closure. Stadialization during morphogenesis, 39th *Annual Meeting of the Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie*, München, 5-8 octombrie 1994
5. Varlam H., Macovei G.N., Antohe D.Şt., Bordei P., Considérations sur le développement du passage insulo-operculaire chez le foetus, 82eme *Congrès de l'Association des Morphologistes*, Dijon, 1-3 iunie 2000.
6. Varlam H., *Consideraţii privind edificarea sistemului arterei cerebrale mijlocii în perioada pregirală a morfogenezei emisferelor cerebrale*, Teză de doctorat, UMF Iaşi, 2001

NOUTATE

CONCENTRAŢIILE GAMMA-GLOBULINELOR ŞI PUTEREA LOR PREDICTIVĂ ÎN APARIŢIA DIABETULUI ZAHARAT TIP II

Evidenţierea implicării patogenice a mediatorilor inflamaţiei (fibrinogen, proteină C reactivă, numărul leucocitelor) în apariţia şi progresia leziunilor aterosclerotice a oferit premisa extinderii acestei ipoteze în studiul mecanismelor promotoare ale perturbărilor de glicoreglare din diabetul zaharat tip II. Citokinele şi reactanţii de fază acută contribuie la dezvoltarea diabetului zaharat tip II şi obezităţii; este concluzia unui studiu recent încheiat, desfăşurat pe o perioadă de 7 ani, într-o populaţie de indieni Pima, grup cu o cunoscută şi marcată predispoziţie în apariţia diabetului zaharat tip II. Atât diabetul cât şi scăderea toleranţei la glucoză au fost net corelate cu nivelele crescute ale concentraţiilor de gamma-globulină. Totuşi, creşterea nu a fost constant remarcată pe toată perioada de tranziţe de la aspectele de scăderea toleranţei la glucoză şi până la apariţia diabetului zaharat franc. Stratificarea pe grupe de vârstă şi sex nu a oferit argumentele unei corelaţii statistice, asocierea fiind sensibil egală la categoriile de vârstă 40-49 ani, 50-59 ani şi la cele două sexe. De asemenea, factorul reumatoid nu are putere predictivă în dezvoltarea diabetului zaharat tip II. Aceste observaţii speculează alte studii recente care plasează diferiţi agenţi infecţioşi (mai ales virusul hepatitic C) în relaţie de cauzalitate cu diabetul zaharat tip II şi sunt în concordanţă cu rezultatele studiului ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) care anticipează o legătură etiologică între alţi markeri inflamatori (fibrinogen, leucocite, acid sialic, orosomucoid) şi prezenţa obezităţii. (Lindsay R.S., Krakoff J., Gamma globulin levels predict type 2 diabetes in the Pima indian population, *Diabetes*, 2001, 500, 1598-1603)

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

MORFOPATOLOGIA OMENTUMULUI MARE CHIRURGICAL

T. Ţăranu[1], Tatiana Ţăranu[2], T. Petreuş[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Catedra de Anatomie
3 Disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară
Facultatea de Medicină Stomatologică
2 Disciplina de Dermatologie

EXPERIENCE OF THE SURGICAL DEPARTMENT (PARHON HOSPITAL) REGARDING THE PATHOLOGY OF THE GREATER OMENTUM (Abstract). This study followed the evaluation of the surgical pathology of the greater omentum. From the casuistry of Urology Surgery Clinic in Hospital 2 Iaşi, we have selected 1500 omentum pathologic specimens (inflammatory, traumatic, tumoral) that were investigated macroscopically and microscopically. The specimens were harvested during 1993-2000. Acute inflammatory involvement of the greater omentum recognizes a primitive etiology in 8-10% cases and secondary one in 90-92% cases; these lesions are associated to some inflammatory processes of peritoneal viscera by direct or indirect mechanisms. Non-tumoral pathology was signaled in 201 cases, malignant and benign tumors were found in 198 cases. Acute catarrhallis and phlegmonous omentitis were identified in: peritonitis by digestive perforation (240 cases), bladder perforation (12 cases), broken pyosalpinx (18 cases), acute calculosic colecystitis (260 cases), hernia (75 cases), strangled eventration (65 cases). The conclusion of our study is that there is a specific pathology for the omentum but also the latter is largely involved in the emergency and iterative abdominal surgical pathology. **Key words**: GREATER OMENTUM, PATHOLOGY.

MATERIAL ŞI METODĂ

Din cazuistica Clinicii Chirurgie Urologie Spital No. 2 Iaşi, am selecţionat un număr de 1500 piese omentale patologice (inflamatorii, traumatice sau tumorale) care au fost studiate macro- şi microscopic. Acestea au fost prelevate în perioada 1993-2000 în cursul intervenţiilor chirurgicale de urgenţă primară şi iterativă respectiv pentru apendicite acute flegmonoase/gangrenoase cu peritonită localizată sau generalizată, pancreatite acute necrotico-hemoragice, ocluzii intestinale prin aderenţe şi bride, hernii şi eventraţii complicate, reintervenţii de suprimare a unor catetere dialitice peritoneale defuncţionalizate.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Patologia marelui oment poate fi diferenţiată în proprie şi participativă. În prima categorie se încadrează următoarele tipuri de leziuni omentale: traumatice, volvulare, infarct spontan, tumori omentale primitive. Leziunile traumatice omentale au fost consecutive contuziilor, plăgilor penetrante sau postoperatorii abdominale.

Contuziile abdomenului produc la nivel omental 4 tipuri lezionale:

- Deplasări, cu fixare în poziţie anarhică prin aderenţe ce pot antrena sindroame ocluzive (8%); hemoragiile dezvoltate între cele 2 lame omentale (hematoame închistate) (5 cazuri), coexistenţa (3 cazuri) cu hema-

toame de oment gastro-hepatic, mezocolon şi/sau mezenter - secundare unor traumatisme abdominale cu ruptură lienală, hepatică şi/sau deşirare mezenterică. În 19 cazuri, hematoamele, de mic volum, au necesitat evacuare şi hemostază pe fir sprijinit iar în 21 cazuri (hematoame mari, difuze, cu iminenţă de eclatare spontană) s-a practicat fie omentectomia parţială (16 cazuri) fie evacuarea conţinutului din segmentul omental liber (5 cazuri) pe ligatură bilaterală juxtalezional a arcadei omentale ;

- *Dezinserţii* limitate sau totale ale ligamentului gastrocolic sau ale lamei omentale posterioare decolate brutal de pe faţa anterioară a colonului transvers cu ruptura consecutivă a vaselor omentale pancreatice accesorii (6 cazuri) ;

- *Rupturi simple* sau multiple (18 cazuri) care au necesitat simple ligaturi sprijinite (8 cazuri) sau omentectomii parţiale hemostatice (10 cazuri)

- *Volvulusul omental* (8, 12) a fost fie primar (5 cazuri) fie secundar prin factori predispozanţi (86 cazuri) ;

- *Infarctul* spontan al marelui oment (2,3) se prezintă ca un accident vascular primitiv (18 cazuri) (tab. I).

Tumorile marelui oment pot fi grupate în benigne (mai frecvente) şi maligne (primitive sau secundare). Tumorile benigne (chistice şi solide) au următoarele particularităţi : tumorile chistice se subîmpart în chisturi adevărate (5, 8) şi pseudochisturi ; tumorile solide pot fi de tip : lipom, fibrolipom, neurofibrom, endometrioză, teratoame chistice, hemangiopericitoame, tumori desmoide, lipoamele (20 cazuri) (tab. II).

Tumorile maligne omentale sunt primitive sau secundare :

- tumori primitive (sarcoame, *leiomiosarcoame*, histiocitom fibros malign, endotelioame, mezotelioame) - tipuri lezionale identificate în 6 cazuri ;
- tumori secundare (metastatice) cu structura caracteristică leziunii maligne primitive (cu origine intra sau extraperitoneală).

Tumorile metastatice omentale (6, 7, 11) sunt secundare unor leziuni maligne peritoneale, extraperitoneale (retro şi infraperitoneale - renale, prostatice) sau extraabdominale (plămân, glanda mamară). Din totalul celor 84 tumori primitive, 15 au avut localizare gastrică (5 complicate cu hemoragie digestivă superioară şi 10 cu perforaţie în marea cavitate perioneală), 44 de colon şi rect stenozant-ocluzive, 8 tumori ovariene maligne şi 17 tumori metastatice cu extensie carcinomatoasă prostato-pelvină şi ocluzie intestinală ; în 40 de cazuri s-a asociat metastazarea omentală (tab. III).

Patologia participativă a marelui oment include tumorile metastatice (deja expuse) şi leziunile inflamatorii de tip acut sau cronic. Etiologia inflamaţiei acute a marelui oment poate fi :

- primitivă (8-10% - prin contaminare bacteriană hematogenă) şi
- secundară (90-92% - asociată unor leziuni inflamatorii ale viscerelor peritoneale prin mecanism direct, de contiguitate sau indirect, limfatic).

TABELUL I

Patologie omentală netumorală		Cazuri
Contuzii abdominale	Hemoragii	40
	Rupturi	18
	Dezinserţii	6
Traumatisme postoperatorii		12
Corpi străini intraomentali		16
Infarct mezenteric spontan		18
Volvulus		91
TOTAL		201

TABELUL II

Tumori omentale benigne			Cazuri
Tumori chistice	Adevărate – seroase		12
	Pseudo-chistice	Inflamatorii	28
		Parazitare	14
Tumori solide (lipoame şi lipomatoză)			20
TOTAL			74

TABELUL III

	Cancer gastric complicat cu hemoragie sau perforaţie	Cancer colorectal ocluziv	Adenocarcinom prostatic stadiul IV cu pelvis „îngheţat” şi carcinomatoză peritoneală	Tumori maligne ovariene	TOTAL
Tumori maligne primitive	15	44	17	8	84
Tumori omentale metastatice	12	18	8	2	40

În formele cronice, omentita poate fi specifică (bacilară, luetică, actinomicotică) sau nespecifică (germeni piogeni banali). Din punct de vedere morfopatologic, omentitele acute pot fi de tip :

- *cataral* - mezoul omental prezintă macroscopic congestie segmentară sau totală ;
- *hemoragic*, cu mare oment hiperemiat, edemaţiat parcelar şi sufuziuni hemoragice subseroase ;
- *flegmonos*, cu omentum fără luciu caracteristic, edemaţiat, galben-roşcat, cu depozite întinse de fibrină organizate ca false membrane ;
- *gangrenos*, oment transformat într-o masă maroniu verzuie, cu aspect de "frunză veştedă", fetid, friabil, cu tendinţă la amputaţii spontane ;
- *abcedat*, cu microabcese fluctuente unice sau multiple.

Din cazuistică, 240 au fost peritonite chimice sau purulente, generalizate prin perforaţie digestivă : 9 cazuri de cancer gastric angular sau antral, 7 ulcere de mică curbură, 204 ulcer bulbar anterior, 7 perforaţii jejunale traumatice, 8 perforaţii sigmoidiene, 5 perforaţii rectosigmoidiene. Peritonitele urinare consecutive rupturilor traumatice vezicale cu uroperitoneu (12 cazuri) s-au asociat constant cu omentită acută catarală. Peritonitele prin piosalpinx rupt (18 cazuri) şi pelviperitonită acută purulentă (5 cazuri) au antrenat reacţia inflamatorie acută de tip cataral sau flegmonos. Colecistitele acute litiazice (260), flegmonoase sau gangrenoase, s-au asociat în 37 cazuri de o peritonită localizată cu omentită septică iar în 5 cazuri de peritonită biliară şi omentită chimică. Pancreatitele acute (90 cazuri formă edematoasă, 26 necrotico-hemoragice, 50 supurate/9 abcedate) s-au asociat constant cu reacţie inflamatorie omentală de tip flegmonos sau gangrenos (ariile devitalizate şi abcedate impunând exereza cu drenaj peritoneal multiplu). Omentitele acute parcelare (246 forme catarală, gangrenoasă, abcedată) pot însoţi apendicitele acute flegmonoase şi gangrenoase complicate cu peritonite localizate (115 cazuri), abcedate (57 cazuri) sau cu peritonită generalizată (74 cazuri). Omentitele catarale sau flegmonoase din sacii herniari (75 cazuri) şi de eventraţie (65 cazuri) au impus omentectomie parţială asociată curei chirurgicale a leziunii primare. Ocluziile intestinale prin aderenţe şi bride au fost consecutive unui gest chirurgical (91 cazuri) şi s-au dezvoltat pe un franj omental rezidual unei leziuni inflamatorii cronice acutizate (aderent parietal şi/sau visceral).

Omentitele cronice pot fi primitive şi secundare (1, 2, 3, 14) specifice sau nespecifice. Etiologic, omentitele cronice secundare pot fi : consecutive leziunilor inflamatorii viscerale (apendiculare, gastrice, biliare, intestinale, ginecologice), asociate frecvent cu inflamaţia marelui oment din vecinătate şi care, prin tratament conservator au avut ca rezultat omentita cronică reziduală: posttraumatice (contuzii abdominale), postoperatorii (sechele de omentită cronică cu sediul supra sau subombilical - 38 cazuri cu bride omentale ocluzive) pe intervenţii chirurgicale iterative; omentită cu leziune de tip "capcană" pentru corpi străini proveniţi prin migrarea din tubul digestiv (7 cazuri) sau pentru catetere de dializă peritoneală (5 cazuri).

Cele două tipuri de omentită cronică (13) recunoscute sunt cu mare oment liber în cavitatea peritoneală (neaderent visceral sau parietal - 4 cazuri) şi cu oment aderent (18 cazuri). Formele cronice specifice sunt bacilare, primitive sau secundare. Forma primitivă are ca suport etiopatogenic contaminarea bacilară pe cale hematogenă (TBC pulmonar - 4 cazuri) sau limfatică (de la focarele bacilare peritoneale sau extraabdominale - 17 cazuri). Forma secundară recunoaşte ca substrat al contaminării contiguitatea de la organele purtătoare de bacil Koch. Din punct de vedere anatomopatologic, marele oment a prezentat cele 2 forme evolutive ale leziunii: miliară (21 cazuri) şi ulcerocazeoasă (1 caz).

CONCLUZIE

Studiul reconsideră şi adaptează la experienţa clinicii patologia specifică a omentumului mare şi totodată confirmă participarea remarcabilă a acestuia în chirurgia abdominală de urgenţă primară şi iterativă.

BIBLIOGRAFIE

1. Andriu V., *Chirurgia duodenului*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1973.
2. Angulo J.M., Primary surgical pathology of the omentum, *Chir Ped*, 1990, 3 (3), 125-129.
3. Anson Mac Vey, *Surgical Anatomy*, Ed. W.B. Saunders Comp, Philadelphia, Tokyo, 1994, 595-605.
4. Gerota D., *Explorarea chirurgicală a abdomenului*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1969.
5. Grabski R.S., Surgical pathology of the greater omentum, *Wiadomosci Lekarskie*, 1990, 43 (23-24), 1143-7.
6. Grigorescu A., *Complicaţii în chirurgia digestivă*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1982.
7. Ionescu A., *Chirurgia duodenului*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1990.
8. Ionescu A., *Chirurgia marelui epiploon*, Ed. Quadrat, 1997.
9. Juvara I., *Chirurgia stomacului*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984.
10. Juvara I., *Chirurgia căilor biliare extrahepatice*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989.
11. Lawrence R., Importance of the omentum in the development of the intraabdominal metastases, *Br J Surg*, 1991.
12. Liebermann, Meffert, *Greater omentum*, Ed. Springer-Verlag, Berlin, New York, 1983.
13. Ruffini E., Surgical application of greater omentum, *Panminerva Medica*, 1992, 34 (3), 135-140.
14. Werbin N., Perforated duodenal ulcer in the elderly patients, *Can J Surg*, 1990, 33 (2), 143-144.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

INFECŢIA FUNGICĂ LA BOLNAVII CU SIDA CONSIDERAŢII PE 10 CAZURI

Doina Mihalache, Mihaela Lefter, V. Luca, Andra Teodor, Irina Teodorescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Boli Infecţioase

FUNGICAL INFECTION IN AIDS PATIENTS. CONSIDERATION FOR 10 CASES (Abstract): Clinic, etiologic and therapeutic study of fungic infection in AIDS patients. The retrospective clinical study of the 10 AIDS patients admitted between 01.01.1994 and 31.12.2000 in Infectious Diseases Clinical Hospital of Iaşi. The majority of the cases (7) were registered in the last 3 years: 4 children and 6 adults. HIV infection was known only for 4 patients according to their history, and for the other 6 patients this diagnosis was made concomitantly of fungic infection diagnosis. The disease onset was insidious in 7 cases (2 children and 5 adults) being characterized by manifestations of nervous system involvement and consciousness disturbances (6 cases). The etiological diagnosis was established for alive patients by cerebrospinal fluid culture and hemocultures and *Cryptococcus neoformans* was isolated for 9 patients and Candida to another one. Fungic infection lead to meningeal injuries to 6 patients and the systemic one in for 4 patients. Although, under antifungical and antiretroviral therapy, the disease was lethal for 4 patients. The fungic infection recrudesces in AIDS patients, possessing systemic or/and meningeal manifestation, long evolution that can be lethal for a lot of them. **Key words**: AIDS DISEASE, FUNGICAL INFECTION, TREATMENT, PROGNOSIS.

Infecţia fungică a fost semnalată în patologia umană în urmă cu un secol, devenind preocupantă la pacienţii imunodeprimaţi şi cunoscând o recrudescenţă deosebită în ultimele 2 decenii la bolnavii cu SIDA (3, 4, 7).

MATERIAL ŞI METODĂ

Am luat în studiu 10 bolnavi cu boală SIDA şi infecţie fungică, spitalizaţi în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în perioada 01.01.1994 - 31.12.2000, iar metoda utilizată a fost statistic retrospectivă.

REZULTATE

Pe cazuistica noastră am remarcat predominanţa cazurilor în ultimii 3 ani (7/10) şi a celor ce aparţineau mediului rural (6/10).

Vârsta pacienţilor a variat în limite largi; din cei 10 bolnavi, 4 au fost copii (între 7-10 ani) şi 6 adulţi (15-45 ani).

Infecţia VIH era cunoscută în antecedente numai la 4 bolnavi, la ceilalţi 6 diagnosticul imunodeficienţei virale dobândite s-a precizat concomitent cu infecţia fungică. Cei 4 pacienţi cunoscuţi ca fiind infectaţi VIH au fost diagnosticaţi în urmă cu 4 luni - 4 ani, grefarea infecţiei fungice fiind un indicator de trecere spre stadiul tardiv al infecţiei, boala SIDA.

Antecedentele patologice ale bolnavilor erau variate şi de multe ori indicatoare de boală SIDA: herpes zoster recidivant, parotidită recidivantă, candidoză faringiană, infecţii sinuzale repetate, enterocolite recidivante, tuberculoză pulmonară şi intestinală.

Debutul afecţiunii a fost insidios în 7 cazuri (2 copii şi 5 adulţi) şi relativ brusc la alţi 3, cu manifestări clinice de afectare a sistemului nervos: cefalee intermitentă ce s-a permanentizat, greţuri, vărsături, subfebrilitate şi sindrom de iritaţie meningiană. Este de remarcat cazul unei bolnave de 15 ani, a cărei evoluţie subacută a simptomelor desfăşurată de-a lungul a 8 săptămâni a indus suspiciunea unei colagenoze, iar administrarea corticoterapiei intempestive a contribuit la aprofundarea imunodepresiei.

La internare, manifestările neurologice s-au remarcat mai frecvent şi mai pregnant la adult decât la copil. Prezente la 4 adulţi, acestea au constat din : hemipareză (2 cazuri), paralizie facială periferică dreaptă (1 caz), crize motorii focale (1 caz), iar la 2 copii sub formă de convulsii generalizate, de scurtă durată, la care într-un caz s-au asociat edem papilar şi paralizie de oculomotor extern (suspiciune de hipertensiune intracraniană). Au existat şi tulburări de conştienţă la 3/4 copii şi la 3/6 adulţi sub formă de somnolenţă, obnubilare, comă.

La 4 adulţi, la care fenomenele neurologice puneau problema unui sindrom de hipertensiune intracraniană, s-au efectuat studii neuroimagistice (CT - cranian) evidenţiind la 2 pacienţi hidrocefalie internă şi scăderea densităţii substanţei albe, periventricular şi în lobul frontal. Într-un caz s-a semnalat şi atrofie cerebrală.

Diagnosticul s-a stabilit pe criterii clinice, prin examenul şi cultura lichidului cefalorahidian şi prin hemoculturi. Astfel, s-au izolat *Criptococcus neoformans* la 9 bolnavi din lichidul cefalorahidian (la 2 pacienţi şi din hemocultură) şi în alt caz *Candida albicans* din sânge şi l.c.r.

Lichidul cefalorahidian a fost clar în 5 cazuri şi opalin în alte 5, cu pleiocitoză slabă la 8 bolnavi şi între 101-200 elemente/mm^3 în alte 2 cazuri. Proteinorahia crescută aproape de 1 g‰ a fost prezentă la 6 pacienţi, iar la 4 între 1-6 g‰. Nivele scăzute ale glicorahiei şi clorurorahiei au fost întâlnite la 6 şi respectiv 3 bolnavi.

S-a determinat gradul imunodepresiei prin determinarea numărului limfocitelor CD$_4$ numai la 4 pacienţi, constatându-se valori extrem de scăzute (6-31/mm^3). La o singură pacientă aplicarea terapiei antiretrovirale concomitent cu cea antifungică a indus după 3 luni o creştere a limfocitelor CD$_4$ până la 179/mm^3. Infecţia fungică a realizat determinare meningiană la 6 bolnavi şi sistemică la 4.

Fungigrama s-a efectuat numai într-un caz, demonstrând sensibilitate la Diflucan şi Amfotericină B.

Terapia s-a efectuat cu antiretrovirale, la care s-au asociat fie Diflucan urmat de Amfotericină B (4 cazuri), fie monoterapie cu Diflucan (5 cazuri).

S-au înregistrat 4 decese (3 copii şi 1 adult), cauza directă a morţii fiind insuficienţă pluriorganică (2 cazuri), insuficienţă respiratorie de tip central (1 caz) şi edem cerebral în cursul meningitei în alt caz. Decesul a survenit după 4 - 20 de zile de la instituirea terapiei antifungice.

Efectuarea necropsiei în 4 cazuri cu meningită fungică a contribuit la încadrarea a 2 pacienţi la forma fungică sistemică prin evidenţierea microscopică în diferite organe a granuloamelor micotice.

DISCUŢII

Infecţia fungică cunoaşte o recrudescenţă la bolnavii cu SIDA. Dacă înainte de 1980 numărul acestor infecţii declarate în SUA era de 300 cazuri/an, în perioada 1980-1989 acesta a crescut de 5 ori. Unii autori estimează o incidenţă între 1,9% şi 11% (5, 7). La seropozitivi, infecţia fungică marchează intrarea în stadiul SIDA, fiind o manifestare tardivă relevantă pentru imunodepresia gravă (CD$_4$ < 100 /mm^3). Infecţia fungică, în funcţie de gradul imunodepresiei, realizează fie o meningoencefalită subacută cu o evoluţie cronică de săptămâni sau luni, fie o manifestare sistemică (3).

Mortalitatea în infecţia fungică din SIDA este de 30%, media supravieţuirii fiind de 22,5 luni după confirmarea diagnosticului (2).

Având în vedere rata mare a mortalităţii, se impune un tratament antifungic precoce, iniţial şi de întreţinere, asociat antiretroviralelor, puncţiilor rahidiene evacuatoare şi uneori plasarea unui shunt ventriculo-peritoneal.

BIBLIOGRAFIE

1. Arseni C., Micozele SNC, In : *Tratat de Neurologie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981.
2. Berger J.R., Simson D.M., Neurologic complications of AIDS, In : *Infections of the Central Nervous System*, 2nd edition, W.M. Scheld, R.J. Whitley and D.T. Durack eds., Ed Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
3. Diamond R.D., Cryptococcus neoformans, In : Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th editionn, Mandel Gl., Bennett J.F. eds., Ed. Churchill Livingstone, New York, 1995, 231-240.
4. Perfect J.R., Duracki D.T., Fungal Meningitis, In : *Infections of the Central Nervous System*, 2nd ed., W.M. Scheld, R.J. Whitley and D.T. Durack eds., Ed. Lippincott - Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
5. Snider W.D., Simson D.M., Nielsen S. et all., Neurological complications of the acquiered immunodeficiency syndrome. Analisis of 50 patients, *Ann Neurol*, 1983, 14, 403-418.
6. Tattevin P., Vittecoq D., La cryptococcose : mise au point, *La lettre de l'infectiologue*, 1998, T III, 1.
7. ***, Cryptococcus in AIDS, *Lancet*, 1988, 25, 1434-1436.

NOUTATE

AGREGABILITATEA PLACHETARĂ ÎN SINDROMUL X CORONARIAN -- ROLUL ADENOZINEI

Pacienţii cu sindrom X coronarian, definiţi ca angină fără modificări coronariene (coronarografic) au fost subiectul mai multor investigaţii evaluând fiziopatologia acestui sindrom. Mai multe etiologii au fost propuse pentru a explica mecanismul sindromului X : disfuncţia endotelială, hiperreactiviatea microvasculară şi statusul hiperadrenergic. Dacă trombocitele joacă un rol central în sindroamele coronariene acute şi schimbări în agregabilitatea plachetară urmând efortului fizic au fost demonstrate la pacienţi cu afecţiune coronariană, rolul trombocitelor în sindromul X coronarian a fost mai puţin bine studiat. Lanza şi colab. au arătat rezultatele evaluării funcţiei plachetare la pacienţii cu sindrom X şi au comparat rezultatele cu un grup de control şi cu altul de pacienţi coronarieni. Ei au observat că nivelele de ADP care stimulează colagenul şi agregabilitatea plachetară au fost substanţial mai ridicate în repaus la pacienţii cu sindrom X coronarian comparativ cu cei cu cardiopatie ischemică sau normali. Suplimentar, după efort, agregabilitatea plachetară a scăzut substanţial la pacienţii cu sindrom X coronarian comparativ cu cei cu cardiopatie ischemică la care a crescut. Mai mult cercetătorii au evaluat efectul teofilinei, un antagonist specific al receptorului de adenozină pe funcţia plachetară înainte şi în timpul vârfului de efort la pacienţii cu sindrom X coronarian şi la grupul de control. În timp ce agregabilitatea plachetară nu a prezentat schimbări semnificative la grupul de control în timpul efortului cu sau fără teofilină, scăderea agregabilităţii plachetare ce a fost observată la pacienţii cu sindrom X coronarian a fost abolită prin administrarea de teofilină. Aceste aspecte sunt interesante şi sugerează că alterarea răspunsului plachetar există la pacienţii cu sindrom X ca şi implicarea adenozinei în medierea acestor schimbări. (Lanza G. A., Andreotti F., Sestito A., Sciahbasi A., Crea F., Maseri A., Platelet aggregability in cardiac syndrome X, *Eur Heart J*, 2001, 22, 1924-1930)

F. Mitu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

POSIBILITĂŢI DE OPTIMIZARE A LEGĂTURII CERAMO-METALICE PRIN ELECTRODEPUNERE

Monica Tatarciuc, Irina Grădinaru, Magda Antohe
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Departamentul de Reabilitare Orală Complexă

POSIBILITIES OF METALO-CERAMIC LINK OPTIMISATION BY ELECTRODEPOSITION (Abstract): To reach a good link between the metalic framework and the ceramic element of a bridge represents one of the most important aim of the clinical and technical steps of the dental treatment for partial edentulous patients. The purpose of this study was represented by the analysis of the electrodeposition method in enhancing of the metalo-ceramic link. We used an electrogalvanic bath inside *which* we introduced a metalic framework *which* has been improved by electrodeposition of a thin layer of gold. The results showed a stronger and more stable link between the metalic framework and the ceramic element. **Key words**: METALO-CERAMIC LINK, ELECTRODEPOSITION, OXIDE LAYER

În cadrul algoritmului de realizare al oricărui aparat gnatopirotetic conjunct mixt metalo-ceramic, obţinerea unei bune legături între componenta metalică şi cea estetică constituie un deziderat major, cu profunde implicaţii clinice şi tehnologice.

Există numeroase variante tehnologice de elaborare a scheletului metalic, acesta putând fi realizat atât din metale nobile, cu conţinut crescut sau redus de aur, cât şi nenobile.

La ora actuală, utilizarea aliajelor nenobile constituie o modalitate avantajoasă din punct de vedere economic, permiţând realizarea unor aparate gnatoprotetice optime din punct de vedere morfologic, funcţional şi al restabilirii echilibrului homeostazic al sistemului stomatognat afectat prin edentaţie (3).

Spre deosebire de aliajele nobile la care se poate realiza o strânsă legătură la nivelul interfeţei metal-ceramică prin mijloace accesibile, în cazul utilizării aliajelor nenobile această etapă comportă o serie de aspecte particulare.

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiul întreprins am urmărit posibilităţi practice de îmbunătăţire a legăturii metalo-nemetalice.

În tehnologia metalo-ceramică, adeseori, eşecurile sunt datorate instabilităţii oxizilor prezenţi la nivelul interfeţei componentei metalice cu cea estetică, ce constituie principala cauză a desprinderii masei ceramice de pe scheletul metalic.

Tehnica studiată permite substituirea stratului de oxizi instabili prin depunerea unui strat de aur eutectic (cu o structură metastabilă magnetică tetragonală centrată) pe suprafaţa metalică nenobilă (8). Metoda mai prezintă un alt avantaj, de ordin estetic, ce constă în mascarea coleretei cervicale. Procedeul este cunoscut sub numele de procedeul Pretto-Landez (4).

Prin expunerea suprafeţei metalice de nichel-crom-molibden (Ni-Cr-Mb) luată în studiu (Remanium C.S. de la firma Dentaurum) a fost provocată o reacţie instantanee care a debutat prin absorbţia oxigenului de către metal (fig.1).

Componenta metalică a piesei protetice studiate a fost introdusă într-o baie galvanică ce conţinea sodă caustică 50-100 g/l apă şi un agent emulsionant (TEEPOL), 2g/l.

Anodul acestei instalaţii a fost realizat din oţel cu dimensiuni de 18/8cm; s-a folosit un curent electric a cărui tensiune a fost de 7-8 volţi.

Piesa protetică a fost pregătită prin operaţia de degresare realizată în faza catodică.

Hidrogenul eliberat, consecutiv trecerii curentului, a condus la înlăturarea celor mai fine particule de la nivelul anfractuozităţilor infrastructurii metalice.

Controlul corectitudinii manoperei de degresare s-a realizat prin examinarea filmului creat de apă la suprafaţa metalică, film ce apărea subţire, continuu şi regulat (5) (Fig. 2).

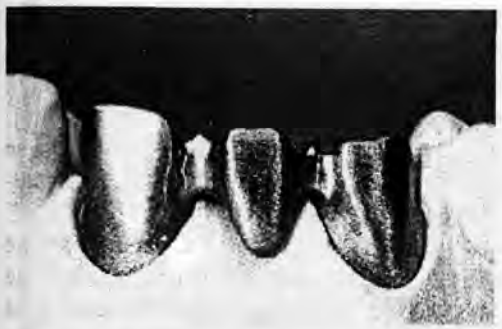


Fig. 1. Aspectul scheletului metalic al aparatului gnatoprotetic luat în studiu

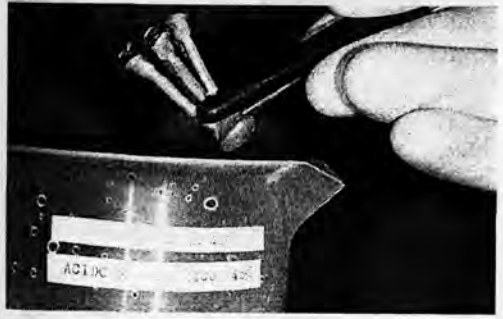


Fig. 2. Degresarea scheletului metalic

În etapa următoare s-a procedat la electrodepunerea aurului.

Tehnica de electrodepunere în baie alcalină cu anod solubil asigură formarea unui important strat de oxizi, consecutiv vidului lăsat între pudra de aur şi suprafaţa metalică după evaporarea agentului coloidal. În acest fel are loc o depunere de aur pur, ce determină un rezultat constant în procesul de interdifuziune (fig. 3).

În compoziţia băii de aur au intrat fosfat de sodiu, clorură de aur, cianură de potasiu, sulfit de sodă anhidră şi apă distilată.

S-au preparat patru amestecuri:

- primul a fost constituit din fosfat de sodiu 50 g şi apă distilată 700 g;
- al doilea a fost obţinut prin amestecarea a 2 g clorură de aur cu 100 g apă distilată;
- al treilea amestec a fost format din 2,5 g cianură de potasiu şi 100 g apă distilată;
- al patrulea amestec s-a obţinut prin amestecarea a 5 g de sulfit de sodiu anhidru şi 100 g apă distilată.

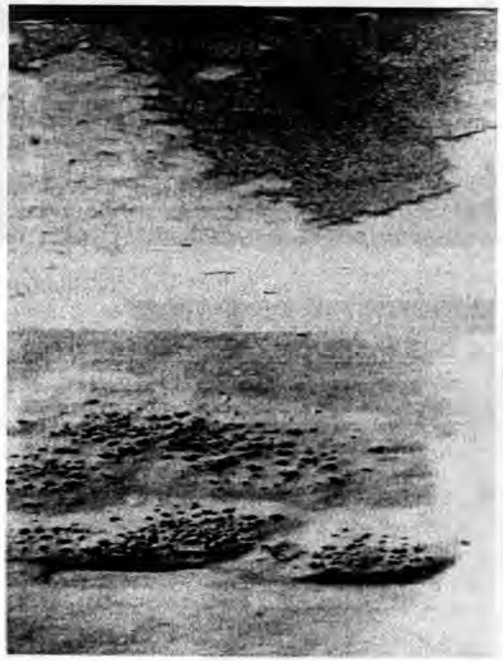


Fig. 3. Aspectul zonei de interdifuziune

Am folosit o cuvă cu capacitate de 1 litru şi un anod solubil din aur pur (fig. 4).

Instalaţia a fost prevăzută cu un agitator şi un sistem de încălzire ce a asigurat o temperatură a băii de 50°C (6,7).

Cele patru amestecuri au fost adăugate succesiv în ordinea amintită.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Realizarea unui aparat gnatoprotetic conjunct mixt metalo-ceramic, cu schelet din aliaje de tip Ni-Cr-Mb, presupune parcurgerea unei etape de oxidare la temperaturi înalte (fig. 5).

În timpul întregii reacţii, filmul de oxizi se poate evapora în mod continuu sau se pot forma oxizi lichizi care favorizează schimbul prin difuziune prin traversarea primului strat de oxizi.

În condiţii de temperatură înaltă şi la presiunea mediului ambiant, pelicula de oxizi poate influenţa în continuare stratul superficial ce va veni în contact cu suprafaţa ceramică.

Grosimea stratului de oxizi este condiţionată de procesul complex al difuziunii oxizilor care se desfăşoară prin trei mecanisme :

- difuziunea reticulară sau în volum care este predominantă ;
- reacţia intergranulară ;
- reacţia prin scurt-circuit, evidentă în timpul fazelor de răcire.

În literatura de specialitate, difuziunea reticulară este descrisă sub denumirea de *"difuziune parabolică"* (1, 2, 4). Ea este influenţată de concentraţia în oxigen, conductibilitatea electrică a oxizilor, transportul ionic şi tipul de conductor electric.

Structura stratului de oxizi este strict condiţionată de prezenţa impurităţilor din compoziţia aliajelor dentare de uz stomatologic şi de sursele de topire şi turnare ale acestora.

Viteza de difuziune a oxizilor este specifică pentru fiecare element component al aliajului.

Am constatat că cea mai mare viteză de difuziune o prezintă oxidul de fier, urmat de oxidul de nichel şi oxidul de molibden.

Pentru ca un oxid să fie cât mai stabil şi omogen, este necesar ca viteza de difuziune metal-oxigen să fie mai mare decât difuziunea oxigen-metal.

Straturile de oxizi primari care au apărut au fost reprezentate de trioxid de crom care s-a transformat în tetraoxid de crom, într-un interval termic cuprins între 930-970°C.

Stratul de oxizi depinde de tipul de aliaj, de compoziţia sa, de condiţiile în care se formează, de durata şi numărul fazelor tratamentelor termice.

La temperatura de 900°C se formează pe suprafaţa aliajului stratul primar de oxizi de nichel şi crom care îşi exercită influenţa prin dimensiunile granulelor metalice şi prin deformaţia acestora în timpul tratamentelor termice. Oxizii cei mai stabili sunt generaţi de cristalele cu dimensiuni mici. În acelaşi sens acţionează şi prelucrarea scheletului metalic prin abraziune care îi permite să se comporte ca un aliaj cu granule fine (fig. 6).

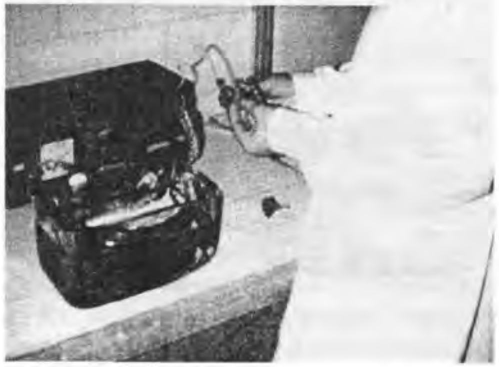


Fig. 4. Baie galvanică

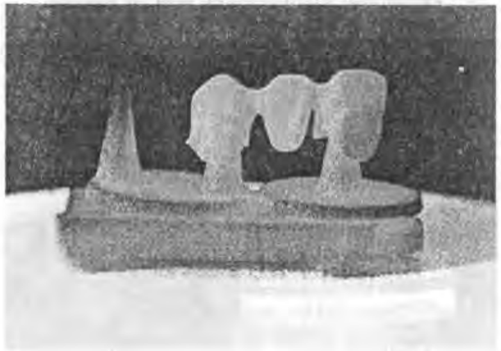


Fig. 5. Condiţionarea scheletului metalic

Datele experimentale demonstrează că o finisare perfectă, urmată de o lustruire corectă asigură obţinerea unui film continuu de oxizi, cu excelente proprietăţi de aderenţă şi omogenitate, împiedicând desprinderea componentei ceramice de cea metalică (2) (fig.7).

CONCLUZII

Prezenţa în cantităţi mari a oxizilor de crom din aliajele de nichel-crom modifică local coeficientul de contracţie al maselor ceramice, efectele nedorite ţinând de apariţia fracturilor şi fisurilor la interfaţa metal-ceramică în timpul fazelor de răcire.

Optimizarea legăturii metalo-ceramice poate fi realizată prin procedeul de electrodepunere a aurului de 24 karate.

Prin aplicarea acestei tehnologii se crează o perfectă stabilitate a legăturii la nivelul interfeţei menţionate.

Metoda prezintă şi avantaje de ordin estetic prin posibilitatea de atenuare a vizibilităţii coleretei metalice din zona cervicală.

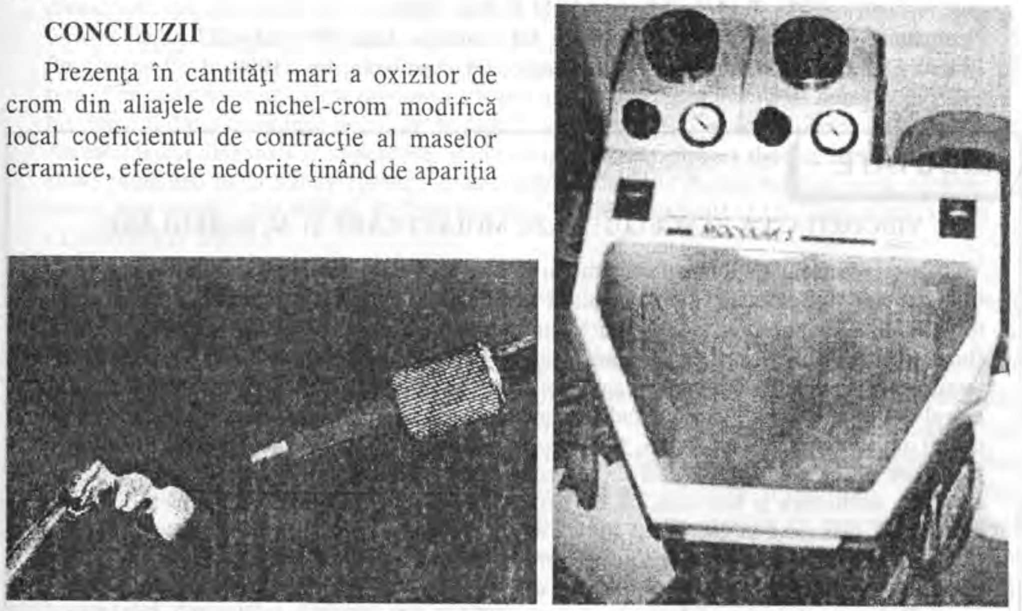


Fig. 6. Prelucrarea scheletului metalic prin sablare

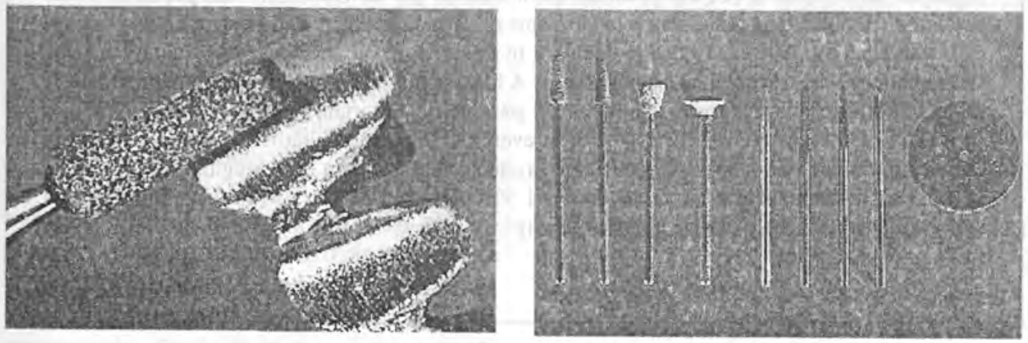


Fig. 7. Prelucrarea scheletului metalic prin lustruire

Tehnica prezentată are o mare aplicabilitate practică în laboratoarele de tehnică dentară prin simplitatea conceptuală, accesibilitatea instalaţiei utilizate, timpul redus de lucru, cu respectarea principiului ergonomic al terapiei gnatoprotetice.

BIBLIOGRAFIE

1. Borzea D., *Ceramica în stomatologie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2000.
2. Bratu D., *Materiale utilizate în laboratorul de tehnică dentară*, Ed. Helicon, Timişoara, 1993, 211-250.
3. Burlui V., *Protetică dentară*, Lit. I.M.F., Iaşi, 1989.
4. Landez C., Pretto P., L'or électrodéposé moyen de liaison de la céramique sur alliage Nickel-Chrome, *Act Odonto-Stomatolog*, 1979, 125, 171-186.
5. Martignoni M., Schönenberger A., *Precision fixed prosthodontics. Clinical and laboratory aspects*, Ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 1993, 383-411.
6. Mârţu Silvia, *Posibilităţi de optimizare a legăturii metalo-nemetalice în realizarea aparatelor gnatoprotetice mixte*, Teză de doctorat, U.M.F. Iaşi, 1997.
7. Neumann C.P.P., *Puntea dentară la tineri*, Ed. Junimea, Iaşi, 1997, 224-225.
8. Panaite Şt., *Aliaje metalice de uz stomatologic*, Ed. Apollonia, Iaşi, 1998.

NOUTATE

VISCOZITATEA SÂNGELUI: BAZE MOLECULARE ŞI AUTOREGLARE

Viscozitatea sângelui (VS) este un parametru de care medicul practician este interesat îndeosebi în cazul bolii Waldenström şi, eventual, al mielomului multiplu. În realitate, această caracteristică fizică a sângelui merită mai multă atenţie deoarece este un determinant major al fluxului sanguin şi al perfuziei tisulare. VS este determinată de viscozitatea plasmei, hematocrit, deformabilitate eritrocitară şi agragare eritrocitară. Fiecare dintre cei 4 factori menţionaţi au rol în determinismul VS, dar studii recente de biologie moleculară permit să se afirme că primii doi sunt cei mai importanţi. *Viscozitatea plasmei* (VP), a cărei valoare este de două ori mai mare decât a apei, este dată de macromoleculele în suspensie, îndeosebi de molecule elongate, asimetrice şi hidratate, ca fibrinogenul şi imunoglobulinele. Albuminele, cu masă moleculară mai mică şi geometrie sferică au un efect mai redus asupra VP, totuşi, datorită concentraţiei mari trebuie luate în consideraţie. Acumularea datelor de biologie moleculară permite uneori stabilirea unor relaţii subtile de interes în patologie. De exemplu, polimorfismul genei fibrinogenului poate fi legat de creşterea VS în boala arterei coronare. Relaţia VP-lipoproteine este în curs de descriere. Al doilea determinant important al VS, *hematocritul* este reglat de eritropoietină (EPO), produsă, după cum se ştie de rinichi şi, mai puţin, de ficat. Scăderea tensiunii oxigenului intracelular reprezintă principalul stimul pentru EPO. Cu toate că a fost descrisă o întreagă reţea moleculară în relaţie cu EPO, mecanismul prin care aceasta creşte numărul de eritrocite nu este cunoscut. A fost postulată descreşterea apoptozei. De mare interes este ideea că deoarece reprezintă un parametru important pentru organism, VS este supusă unor mecanisme de control şi de prevenire a hipervâscozităţii. Cu alte cuvinte, pot exista mecanisme de feedback negativ care produc o reglare joasă (downregulation) a genelor în relaţie cu viscozitatea, în cazul creşterii VS (Reinhart W. H., Molecular biology and self-regulatory mechanisms of blood viscosity: A review, *Biorheology*, 2001, 38, 2-3, 203-212).

Valeriu Rusu

GEMENI UNIŢI DICEFALI - PREZENTARE DE CAZ

E. Crauciuc, Florentina Pricop, D.Şt. Antohe
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Obstetrică-Ginecologie „Elena-Doamna”
Disciplina de Anatomie

DICEPHALIC CONJOINED TWINS - A CASE REPORT (Abstract): Presentation of a case of dicephalic conjoined twins, rare malformation with an incidence of 1:50000. Before dissection, the specimen was investigated by CT, x-ray and ultrasound. Dissection was performed under Zeiss surgical microscope and the images were taken with a Sony video line. Specimens for histologic examination were collected. The parents refused genetic examination. The complex study of the specimen allowed us to make the following diagnosis: dicephalus dibrahii dipus conjoined twins. In the past 20 years no such case was reported in Romania. An etiological diagnosis is impossible. Embryologically, we support the fusion theory (Winslow) promoted by O'Rahily (1998): gemellarity disturbance during the first week of pregnancy. **Key words**: DICEPHALIC CONJOINED TWINS, DICEPHALUS DIBRAHII DIPUS CONJOINED TWINS

Teratologia (gr. *theras* – monstru) este ştiinţa care se ocupă de studiul malformaţiilor congenitale, al manifestărilor şi incidenţei acestora, cât şi al mecanismelor dezvoltării anormale prenatale.

Dismorfologia este un termen ce reprezintă recunoaşterea clinică a malformaţiilor congenitale.

Malformaţiile congenitale reprezintă anomalii structurale macroscopice care pot fi atribuite unei dezvoltări defectuoase intrauterine, prezentă şi la naştere.

Anomaliile congenitale includ nu numai defectele macroscopice, ci şi cele microscopice, erori de metabolism înnăscute, retard mintal, anomalii celulare şi moleculare etc. Sunt minore sau majore, unice sau multiple.

Malformaţiile congenitale au atras atenţia din cele mai vechi timpuri, în special atunci când se manifestau prin modificări morfologice neobişnuite. Stau mărturie numeroase documente istorice, precum şi reprezentări care sugerează asocierea cu malformaţiile congenitale. Particularitatea unui punct de vedere cultural-istoric în ceea ce priveşte malformaţiile congenitale constă în faptul că, prin intermediul unor documente din trecut şi studiate în prezent, putem să reconstituim drumul unei evoluţii ştiinţifice, care a fost pentru teratologie deosebit de anevoios. Astfel, au existat erori şi confuzii, care au trebuit eliminate, pentru ca omenirea să poată renunţa prin convingere şi probitate ştiinţifică la reprezentările fantastice şi superstiţioase.

De fapt, istoria teratologiei este o parte a istoriei culturii, cu numeroase puncte de legătură cu arta veche şi medievală. Exemplele sunt numeroase: Ganesh – patronul negustorilor la indieni (malformaţie craniofacială), diferite forme de oameni dubli (plăcuţe de ceramică din Babilon), la 1416 i.e.n. - documente sanscrite, lucrări ale lui Aristotel şi Hipocrat, în Biblie, în Coran la 600 d.c.; în anul 100 d.c. Galen a descris morfologia fătului.

Renaşterea implică o orientare a artelor către legile anatomiei şi modelele anticilor.

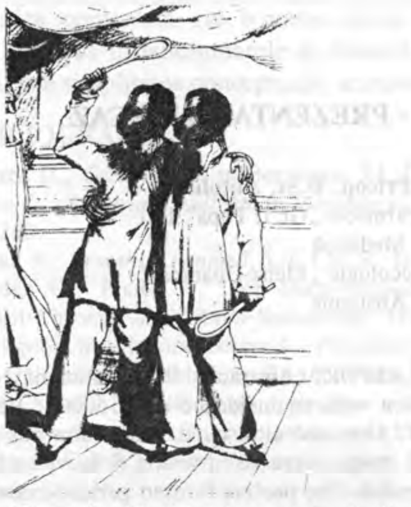


Fig. 1. Gemeni uniţi xiphosternopagi - fraţii Chang şi Eng (Siam - Thailanda 1811 - 1874)

Apare o colaborare între oamenii de ştiinţă ai vremii şi marii artişti : Marc Antonio della Torre şi Leonardo da Vinci, Johann Stephan von Calcar şi Andreas Vesalius, Michelangelo, Raffael, Paracelsus. În sec XV Leonardo da Vinci a efectuat măsurători embrionare şi a reprezentat fătul în uter. În Siam – Thailanda – se nasc în 1811 gemeni uniţi xiphosternopagi – fraţii Chang şi Eng, căsătoriţi la 32 ani ; Chang a avut 6 copii ; Eng - 5 copii ; au decedat în 1874 (63 ani) prin bronhopneumonie (Fig. 1). Profesorul Gert Horst Schumacher în volumul : "Monster und Damoned"- Universitatea Berlin - a sintetizat cele mai frecvente anomalii întâlnite în obstetrică : joncţiune cranio-mediană ; thoracopagus ; craniopagus frontalis ; pygopagus ; dicephalus dibrachius dipus ; thoracopagus etc. (7, 8, 9, 10).

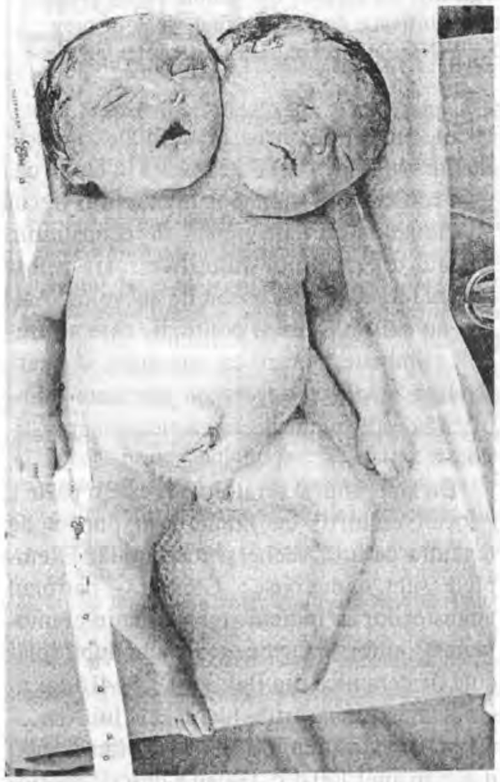


Fig. 2. Gemeni uniţi dicefali - decubit dorsal (colecţia Clinicii a III-a Obstetrică-Ginecologie „Elena Doamna" Iaşi)

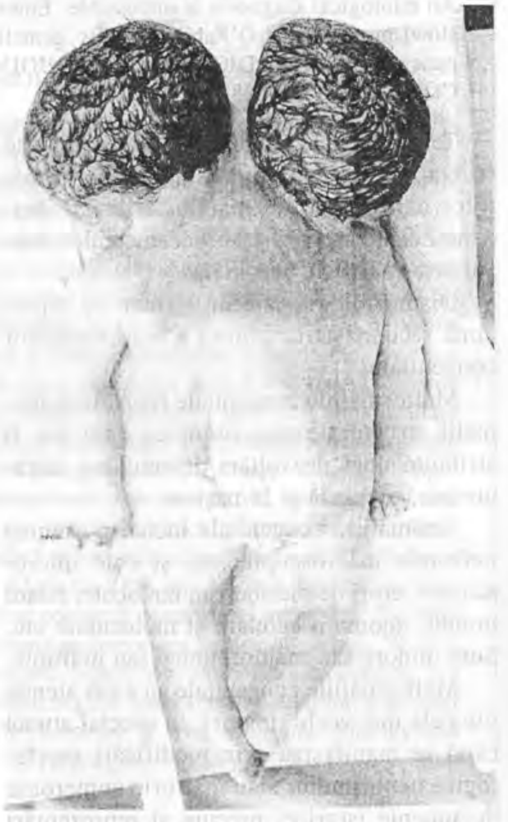


Fig. 3. Gemeni uniţi dicefali - decubit ventral (colecţia Clinicii a III-a Obstetrică-Ginecologie „Elena Doamna" Iaşi)

MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea prezintă un caz de gemeni uniţi dicefali, o malformaţie rară cu frecvenţa de 1/50.000 de naşteri în lume (2, 12, 13, 16).

Mama, în vârstă de 25 ani, din mediu urban, se internează cu diagnosticul : VI gestă, III pară, sarcină 40 săptămâni, făt dicefal în prezentaţie pelvină completă, naştere declanşată, având 2 copii normali în antecedente şi fără o consultaţie prenatală competentă. S-a efectuat operaţia cezariană de urgenţă şi s-a extras produsul de concepţie : gemeni uniţi dicefali, cu greutate de 4100 grame, talia de 46 centimetri, perimetrul cranian drept de 35 centimetri, perimetrul cranian stâng de 36 centimetri, perimetrul toracic de 40 centimetri, perimetrul abdominal de 35 centimetri, care au trăit 30 de minute (fig. 2,3).

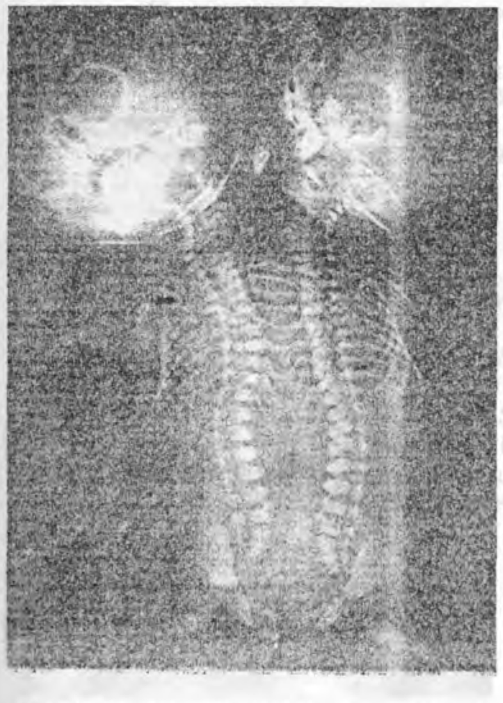


Fig. 4. Gemeni uniţi dicefali - Rx. - coloane vertebrale unite în segmentul lombar suprasacrat

Specimenul a fost investigat înainte de disecţie prin computer tomograf, radiologic

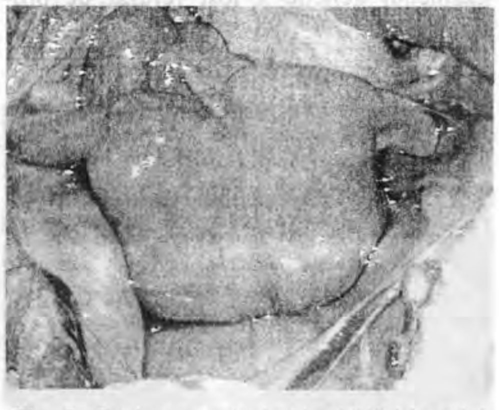


Fig. 5. Cord cu ventricul unic şi bifid la polul atrial ; arc aortic dublu „în oglindă"

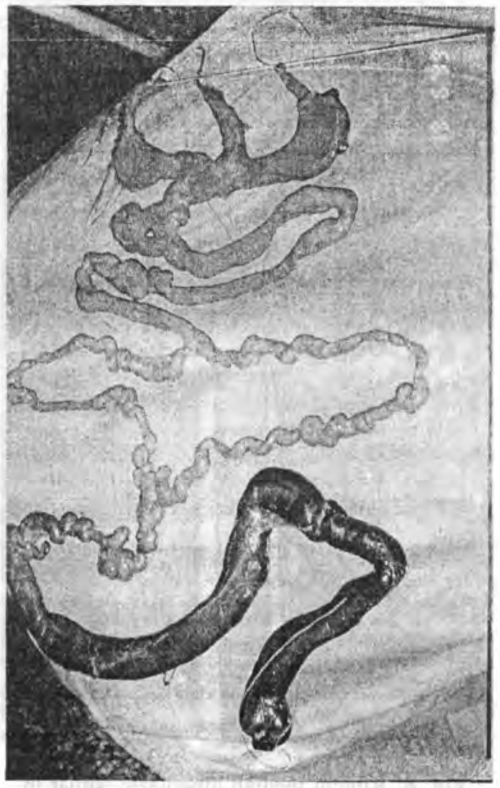


Fig. 6. Tub digestiv dedublat „în oglindă"

şi echografic. Disecţia s-a practicat minuţios, sub un microscop operator Zeiss şi imaginile au fost preluate cu o linie video Sony. S-au efectuat prelevări pentru studiul histologic. Examenul genetic a fost refuzat de procreatori.

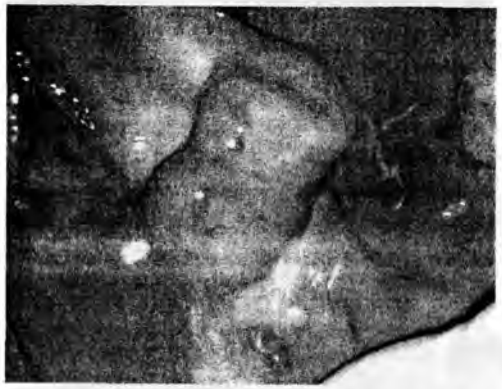


Fig. 7. Vezculă biliară dublă „în oglindă"

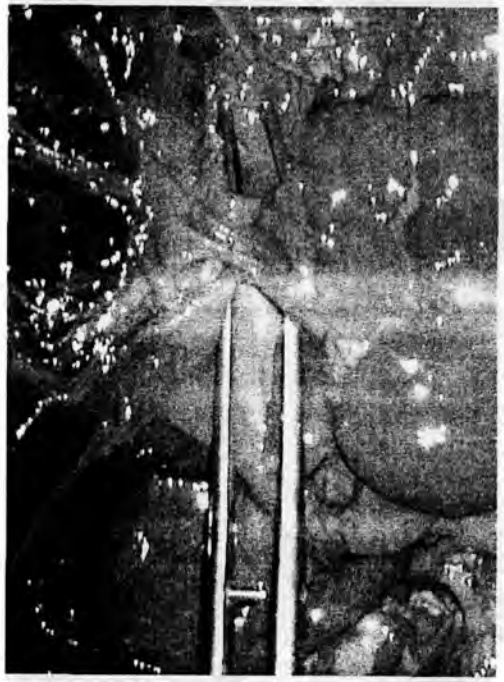


Fig. 8. Rinichi median hipoplazic, situat în dreptul bazei sacrumului ; rinichi stâng normal

REZULTATE

Examenul anatomic a relevat : normalitatea extremităţilor craniene (craniu, părţi moi cefalice şi encefal) ; coloane vertebrale unite în segmentul lombar suprasacrat (fig. 4) ; aplazie pulmonară mediană "în oglindă", plămânii laterali fiind normali ; cord cu ventricul unic şi bifid la polul atrial ; arc aortic "în oglindă", cu artere subclaviculare dreaptă şi stângă retroviscerale (fig. 5) ; timus unic trilobat ; ficat şi splină unice ; tub digestiv dedublat "în oglindă" (fig. 6) ; pancreas şi vezicule biliare duble, "în oglindă" (fig. 7) ; un rinichi median hipoplazic situat în dreptul bazei sacrumului şi doi rinichi laterali, în poziţie normală (fig. 8) ; aparat genital - sex feminin cu apendice caudal important, dispus în jurul unei cavităţi cu aspect cloacal (fig. 9). Studiul histologic nu a evidenţiat modificări semnificative.

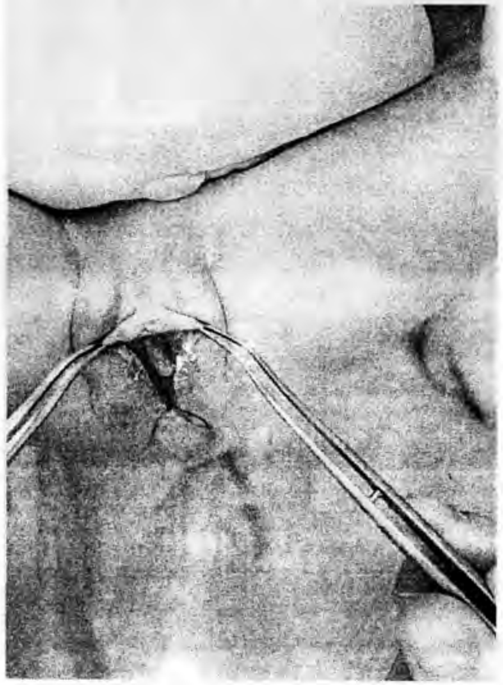


Fig. 9. Aparat genital feminin normal dezvoltat ; aparat genital masculin reprezentat de un apendice caudal cu structură peniană

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Studiul complex al specimenului ne permite să afirmăm că diagnosticul este : dicephalus dibrahii dipus conjoined twins, în ultimii 20 ani nefiind menţionat nici un caz în România. Nu există posibilitatea stabilirii unui diagnostic etiologic (4, 5, 6). Embriologic, susţinem teoria fuziunii (Winslow), promovată de O'Rahilly (1998) : tulburare de gemelaritate (segmentare) în timpul primei săptămâni de evoluţie a sarcinii (1, 3, 11, 14, 15).

BIBLIOGRAFIE

1. Chatkupt S., Chatkupt S., Kohut G., Chervenak F.A., Antepartum diagnosis of discordant anencephaly in dicephalic conjoined twins, *J Clin Ultrasound*, 1993, 21 (2), 138-142.
2. Crauciuc E., Stavarache M., Dumitrache Fl., Sbera G., Cotea C., Crauciuc I., Malformaţii congenitale - riscuri şi consecinţe, Zilele medicale „V. Dobrovici", ediţia a VII-a, Iaşi, 2001, 218-221.
3. Hernadi L., Mégyészai L., Fàrkàs M., Prenatal ultrasonic diagnosis of a dicephalic fetus in the 18th week of pregnancy, *Örv Hétil*, 1990, 2, 131 (35), 1921-1923.
4. Itoh K., Imai Y., Obayashi C., Hayashi Y., Hanioka K., Itoh H., Pathological findings in dicephalus dipus dibrachius : implications for mechanisms in two pairs of lateral conjoined twins, *Kobe J Med Sci*, 1993, 39 (3), 95-106.
5. Laugier J., Gold F., *Néonatologie*, Ed. Masson, Paris, 1991, 274.
6. Miyabara S., Okamoto N., Akimoto N., Satow Y., Nakagawa S., A study on dicephalic monsters, especially with regard to embryopathology, Hiroshima J Med Sci, 1973, 22 (4), 377-395.
7. Pricop F., Stavarache M., Gafiţanu D., Crauciuc E., Features of 777 fetal malformations detected during a 12-year interval, The 31st International Congress on Pathophysiology and Pregnancy, Beijing, 1999, 51.
8. Robinson R., Effective screening in child health, *BMJ*, 1998, 316, 1-2.
9. Schumacher G.H., *Monster und Dämonen*, Ed. Univ, Berlin, 1990.
10. Seymour C.A., Thomason M.J., Chalmers R.A., Addison G.M., Bain M.D., Cockburn F. et al., Newborn screening for inborn errors of metabolism : a systematic review, *Health Technol Assess*, 1997, 11, 1-95.
11. Siebert J.R., Machin G.A., Sperber G.H., Anatomic findings in dicephalic conjoined twins : implications for morphogenesis, *Teratology*, 1989, 40 (4), 305-310.
12. Stavarache M., Dumitrache Fl., Crauciuc E., Popovici D., Buculei M., Factori materno-fetali cu risc letal în perioada perinatală, A-3-a Conferinţă Naţională de Medicină Perinatală cu participare internaţională, Timişoara, 1999, 98.
13. Vintilă D., *Breviar al anomaliilor congenitale*, Ed. Continent, 1995, 34, 55, 92, 99, 215, 218.
14. Woon K.Y., Wee A., Yeo K.C., Lim S.M., Choo H.T., Tan K.L., Wong H.B., Uniumbilical-dicephalic-dibrachius-dipus, *J Singapore Paediatr Soc*, 1982, 24 (3-4), 164-171.
15. Yang C.C., Wu R.C., Kuo P.L., Yang H.B., Chou N.H., Prenatal diagnosis of dicephalic conjoined twins : report of a case, *J Formos Med Assoc*, 1994, 93 (7), 626-628.
16. Zanoschi C., Crauciuc E., *Embriologie generală*, Tipografia U.M.F. Iaşi, 1997.

METODĂ ŞI DISPOZITIVE OPTICE PENTRU LOCALIZAREA EXACTĂ A AXEI BALAMA. VERIFICĂRI PE FANTOM ORIGINAL

C. P. P. Neumann[1], D. Gogălniceanu[2], Monica Silvia Tatarciuc[1], V. V. Costan[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Departamentul de Reabilitare Orală Complexă
2 Departamentul de Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială

METHOD AND OPTICAL DEVICE FOR EXACTLY HINGE AXIS LOCALISATION. TESTED ON ORIGINAL PHANTHOM (abstract): The quickly and exactly method of location of the hinge-axis is based on the moiré effect, produced between two superposed optical nets, one of it being moved. A face bow is fixed on the mandible to the occlusion rim. Two optical devices are mounted on the bottoms of the face bow. Two other optical nets are applied on the skin, corresponding to the TMJ. During the opening movements of the mandible when a pure rotation of the mandibular condiles take place on the TMJ, the optical nets are displaced and me exactly register the place corresponding to the rotation axe and we can note on the skin the hinge axis. The checkout was done using a phanthom achieved in our department, consisting of a skull made up of polyestheric resins and an elastic element made up of PVC. Key words: HINGE AXIS, MOIRÉ EFFECT, ORIGINAL PHANTHOM

Localizarea cu precizie a axei balama şi transferul exact la montarea modelelor în articulator este o condiţie a succesului tratamentului gnatoprotetic la adulţi (3), la copii care prezintă dual-bite (2, 6) fiind obligatorie elaborarea tratamentului ortodontic, rezolvarea protetică tranzitorie şi reabilitarea funcţională în ocluzie corespunzătoare relaţiei centrice. Faţă de metodele de înregistrare a ocluziei în relaţie centrică cu arcul de transfer poziţionat în conductele auditive externe sau prin metoda localizării din aproape în aproape, descrisă şi ilustrată şi de Körber(1) metoda optică de localizare rapidă şi exactă, utilizează efectul moiré, cele două dispozitive fiind ataşate la arcul facial de transfer, astfel asigurându-se şi montarea modelelor în articulator cu coincidenţa axelor de rotaţie pură a mandibulei, la articulaţia temporo-mandibulară reală şi la dispozitivul mecanic care o simulează la articulator (fig.1). Verificarea pe fantomul original, care prezintă un craniu din răşină poliesterică rigidă şi o componentă elastică ce reproduce părţile moi, s-a făcut prin schimbarea poziţiei axului articulaţiei temporo-mandibulare iar apoi determinarea noii localizări şi notarea cu markerul pe componenta elastică corespunzătoare tegumentelor regiunii pretragiene, utilizându-se arcul facial cu dispozitivele optice pe baza efectului moiré.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am confecţionat un arc facial după modelul axiografului Slavicek (5), format din mai multe piese care pot fi glisate şi fixate cu şuruburi în poziţia corespunzătoare (fig. 2) o piesă anterioară dispusă în plan frontal, care la determinarea axei balama se poziţionează la nivelul marginilor inferioare al orbitelor, o piesă verticală pe care se montează suportul pentru materialul de înregistrare ocluzală (bordura de ocluzie a machetei maxilare) situată median, două piese laterale, orizontale, care în partea anterioară pot fi reglate în raport cu dimensiunea transversală a feţei bolnavului pe piesa transversală anterioară, iar la extremităţile distale prezintă câte un tub cilindric prin care se localizează optic punctul ce indică poziţia axului mişcării de rotaţie pură a mandibulei (axa balama) şi câte un cadru circular, rabatabil, în care este montată o reţea cu ochiuri de 0.3 mm imprimată pe film fotografic. Reţele optice identice sunt amplasate în dreptul regiunilor pretragiene la bolnav, montate în cadre circulare care pot fi menţinute cu un arc metalic elastic, ca la căştile audio.

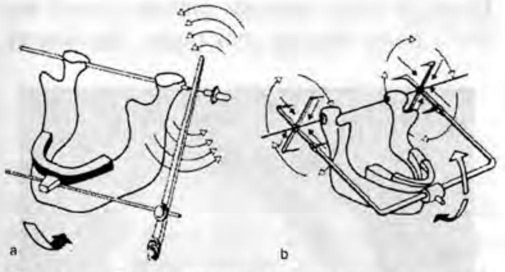


Fig. 1. a. Determinarea din aproape în aproape a axei balama cu arcul facial fixat pe mandibulă b. Axa balama intercondiliană, în mişcarea de rotaţie pură la mişcarea de coborâre a mandibulei 10 - 18 mm (după Körber).

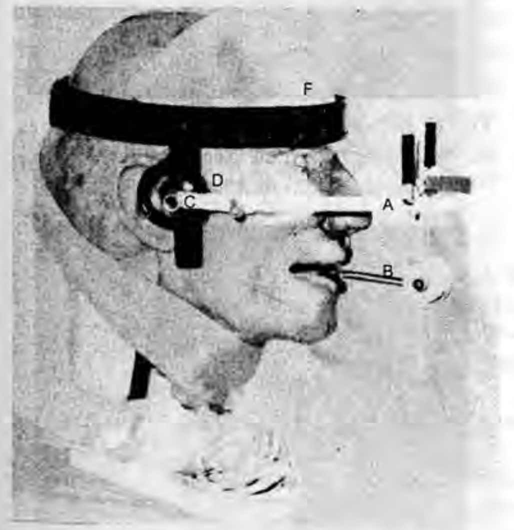


Fig. 2. Arcul facial cu dispozitivul optic poziţionat pe fantomul original A: arcul facial, B: piesa fixată pe bordura de ocluzie, C: cilindrul vizor de la arcul facial, D: dispozitivul optic care utilizează efectul moiré, F: fantomul original, componenta elastică ce reproduce părţile moi faciale

Pentru verificarea exactităţii localizării axei balama, am aplicat reţeaua optică la fantomul original, deasupra unei suprafeţe reflectorizante (hârtie metalizată, staniol). Pentru montarea în articulator a modelelor, arcul facial cu piesa B, prin care e fixat pe bordura de ocluzie a machetei de ocluzie, este transferat cu cilindrii poziţionaţi pe bilele care simulează condilii mandibulari. Piesa B se aplică pe arcada dentară mandibulară sau pe bordura de ocluzie a machetei mandibulare, după care se montează arcul facial cu dispozitivele optice (reţelele) în dreptul ATM. La mişcarea de coborâre a mandibulei cu 10–18 mm (4) din poziţia

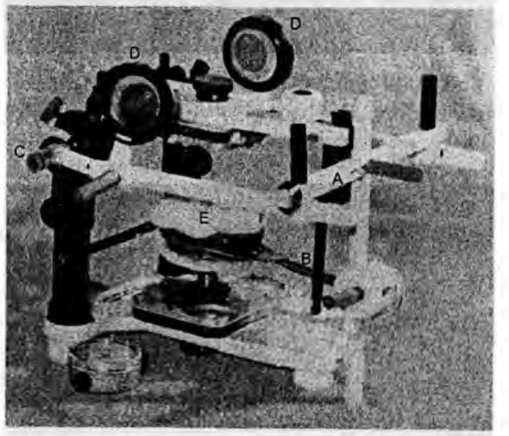


Fig. 3. Arcul facial de transfer poziţionat la articulatorul artex non-arcon cu modelul maxilar poziţionat exact în raport cu axa balama, materializată la articulator de centrul bilelor care simulează condilii mandibulari. A: arcul facial, b: piesa fixată pe bordura de ocluzie, c: cilindrul vizor de la arcul facial, d: dispozitivul optic care utilizează efectul moiré

corespunzătoare ocluziei în relaţie centrică, reţelele optice se rotesc odată cu mişcarea pură de rotaţie a mandibulei iar franjele moiré se deplasează, cu excepţia celor care corespund axei de rotaţie pure a madibulei, care rămân în locul care coincide cu axa balama (fig. 4, 5, 6). Se poziţionează cilindrul de la extremitatea braţului arcului facial astfel încât franjele moiré care indică axa balama să fie exact în mijlocul lui (fig. 7) şi se introduce un marker, se ridică cadrele cu reţelele optice şi se marchează punctul corespunzător axei balama.

REZULTATE

Localizarea axei balama bilateral, cu dispozitivul optic, durează două minute. Dacă reţelele optice care se aplică pretragian sunt fixate în cadre montate sistem „cască audio", poate dura şi mai puţin. Verificarea am efectuat-o cu fantomul, fixând axa tubulară intercondiliană în aşa fel încât axa balama să fie şi în alte poziţii faţă de baza craniului. După determinarea cu dispozitivele optice a axei de rotaţie şi notarea cu markerul pe suprafaţa pretragiană, cu un ac de seringă am pătruns în lumenul axei metalice intercondiliene, ceea ce a demonstrat precizia localizării. Dispozitivele optice pot fi adaptate la orice arc facial.

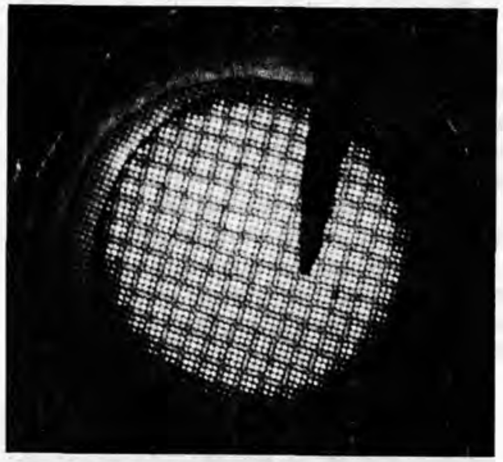


Fig. 4. Reţeaua dispozitivului optic suprapusă peste reţeaua fixată pe tegumentul regiunii pretragiene

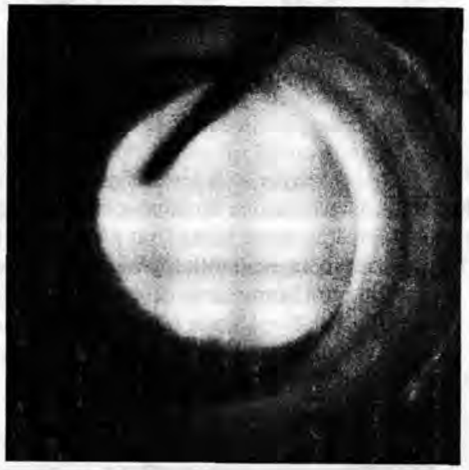


Fig. 6. Franjele reticulare moiré se deplasează mai accentuat radiar, cu excepţia intersecţiei ce corespunde axului de rotaţie (axa balama)

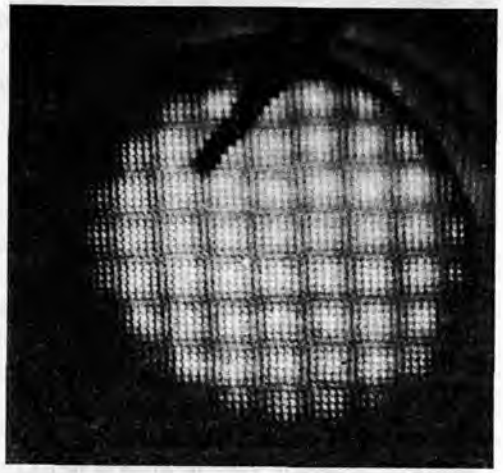


Fig. 5. Franjele reticulare moiré se deplasează radiar

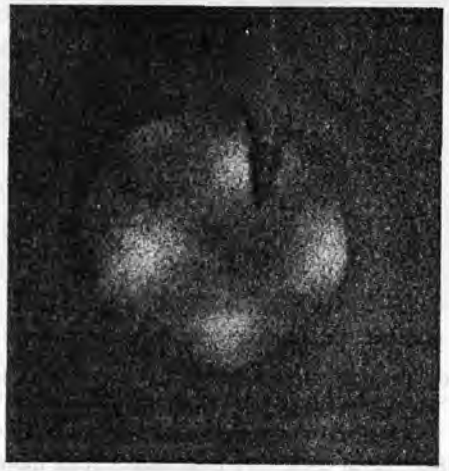


Fig. 7. În cilindrul vizor se poate localiza poziţia exactă a axei balama

DISCUŢII

Pentru deplasarea franjelor moiré rezultate când reţeaua ataşată arcului facial se roteşte faţă de reţeaua fixată pe regiunea pretragiană este suficientă coborârea mandibulei cu 1-2 mm. Nu este deci indicată „deschiderea gurii care ar putea fi însoţită şi de translaţia condililor mandibulari, nerespectînd numai rotaţia pură a mandibulei în axa balama. Acesta este un mare avantaj al acestei metode cu care se poate localiza axa balama şi la copii, fără să li se indice să deschidă gura, ci numai „strânge" şi „nu mai strânge" după introducerea între arcadele dentare a ruloului de ceară sau a materialului Futar pentru înregistrarea ocluzală. Utilizând arcul facial montat pe arcada mandibulară a fantomului prin intermediul piesei B, am constatat că este suficientă o mişcare foarte redusă de coborâre a mandibulei, corespunzătoare deplasării în jos a mentonului cu 2+3 mm, pentru localizarea axei balama. La noi în ţară sunt utilizate încă ocluzoare. Pentru elaborarea machetelor protezelor dentare pe modele montate corect în ocluzor în raport cu axa balama, ce înlocuieşte tija metalică scurtă a ocluzorului cu un ax metalic având lungimea corespunzătoare distanţei dintre cilindrii arcului facial. Acestea vor fi poziţionaţi la acest ax prelungit al ocluzorului în vederea montării modelelor în ocluzor.

CONCLUZII

Metoda optică de determinare a axei balama permite localizare rapidă şi exactă, mai ales la copii şi adolescenţi, unde metoda care necesită deschiderea gurii poate conduce la erori. Această metodă este aplicabilă şi în cazuri de asimetrie, când axa are o înclinare faţă de planul orizontal, este aplicabilă şi în cazul ocluzoarelor, articulatoarelor medii şi articulatoarelor programabile. Determinarea exactă a axei balama trebuie considerată in cadrul orientării profilactice in stomatologie (7).

BIBLIOGRAFIE

1. Körber,K., *Zahnärztliche Prothetik*, Ed. Gh.Thieme, Stuttgart, 1988, 133-134.
2. Neumann C.P.P., *Edentaţia parţială intercalată la copii, adolescenţi, tineri şi terapia cu proteze fixate mixte*, Teză de doctorat, Iaşi, 1993, 90-92.
3. Neumann C.P.P., *Tehnologia protezelor dentare parţiale adjuncte*. Ed. Junimea, Iaşi, 2000, 185-189.
4. Romînu M., Bratu D. et al., *Morfologia aparatului dento-maxilar*, Ed. Signata, Timişoara, 1997, 713-731.
5. Slavicek R., Der Axiograph, *Inf Orthod Kieferorthop*, 1982, 1, 53-62.
6. Tallgren A., Melsen B., Hansen M.A., An electromyographic and roentgen cephalometric study of occlusal morphofunctional disharmony in children, *Am J Orthodontics*, 1979, 76 (4), 394-409.
7. Timoşca Gh., Aspecte din problematica orientării pofilactice în stomatologie, *Rev Stomatologie*, Bucureşti,1988, 35,3, 173-174

TRATAMENTUL FRACTURILOR SUPRA- ŞI INTERCONDILIENE DEPLASATE ALE HUMERUSULUI - TEHNICA ORIGINALĂ AO UTILIZÂND 2 PLĂCI DE RECONSTRUCŢIE

R. Corcaci, T. Cozma, D. Pencu, G. Ghionoiu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Ortopedie-Traumatologie, Spitalul Clinic de Urgenţe

TREATMENT OF THE DISPLACED DISTAL HUMERAL FRACTURES - THE ORIGINAL AO PROCEDURE BY MEANS OF 2 RECONSTRUCTIVE PLATES (Abstract): The aim of this paper is to assess the actual method of surgical treatment of the displaced fractures of the distal humerus, that is the AO technique, by means of 2 reconstructive plates. Until recently, we were very keen on using the Lecestre-type plate placed on the lateral pillar of the distal humerus. Since September 2001 we have managed to treat these types of fractures in the manner they are treated all over the world. Thus, the arch of motion of the elbow is improved both in terms of flexion and extension. Moreover, the 2 reconstructive plates can be properly molded on the surface of the bone entailing a firmly stabilized distal humerus. **Key words**: DISPLACED DISTAL HUMERAL FRACTURES, AO TECHNIQUE

Scopul acestei lucrări are la bază tehnica chirurgicală de reducere sângerândă şi osteosinteza fracturilor deplasate ale paletei humerale, metodă unanim acceptată şi folosită atât în ţările Europei de Vest cât şi în Statele Unite ale Americii. *Trebuie menţionat faptul că tehnica a fost folosită pentru prima dată în clinica noastră începând cu luna septembrie a anului 2001. Nu avem cunoştinţă ca procedeul să fi fost folosit în Moldova ori în altă clinică/secţie din ţară.* Până de curând eram adepţii reducerii sângerânde şi osteosintezei cu placă tip Lecestrè aplicată pe coloana externă, metodă care şi-a dovedit eficienţa de-a lungul timpului, dar care prezintă anumite limite în sensul mulării, de multe ori imperfecte, pe suprafaţa osului. În ultima perioadă am introdus, cu bune rezultate, metoda unanim acceptată în lume - reducerea sângerândă şi fixarea cu 2 plăci de reconstrucţie, una pe coloana internă şi cealaltă plasată posterolateral. Rezultatele obţinute relevă o mai bună funcţionalitate a articulaţiei cotului, în cazul metodei la care facem referire. Deşi numărul de pacienţi operaţi este mic, avem convingerea că aceasta reprezintă metoda de tratament de elecţie a acestui tip de fracturi şi timpul va dovedi superioritatea ei asupra celorlalte.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada septembrie 2001-ianuarie 2002, în Clinica de Ortopedie-Traumatologie a Spitalului Clinic de Urgenţe Iaşi au fost diagnosticaţi un număr de 5 pacienţi cu fracturi supra- şi intercondiliene ale humerusului distal. Datorită interesării suprafeţei articulare, în toate cazurile s-a optat pentru intervenţia chirurgicală. Clasificarea folosită şi unanim recunoscută este cea din 1969 a lui Riseborough şi Radin (8). Conform acesteia, 2 pacienţi au prezentat fracturi supra- şi intercondiliene tip II (cu separarea capitelium-ului şi trohleei humerale fără rotaţia fragmentelor în plan frontal) (fig. 4); 2 au

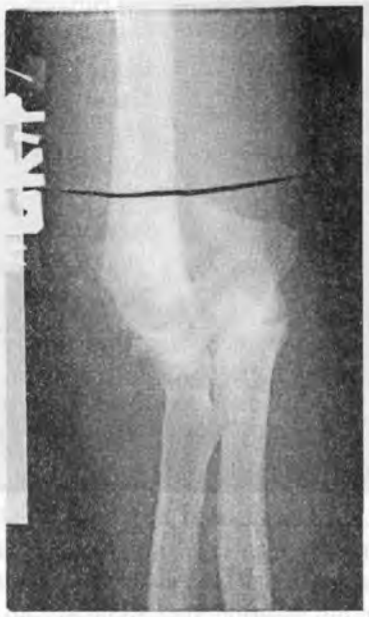


Fig. 1a.

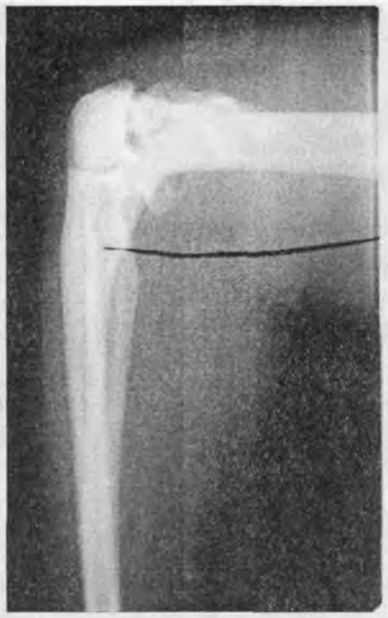


Fig. 1b.

Cazul clinic I. Fractură supra- şi intercondiliană a humerusului tip IV: radiografii în incidenţă antero-posterioară (a) şi de profil (b).

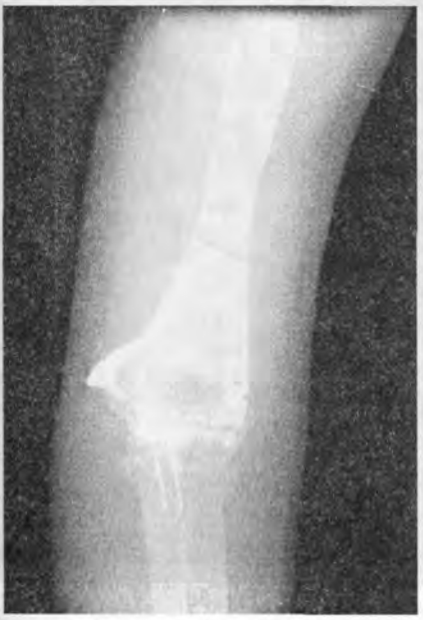


Fig. 2a.

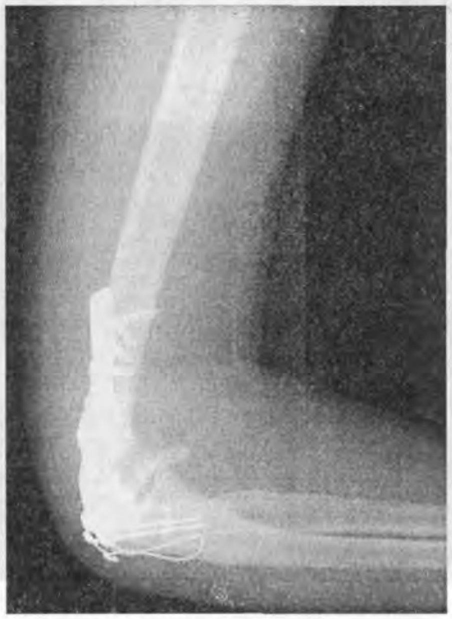


Fig. 2b.

Cazul clinic I. Radiografii postoperatorii: antero-posterioară (a) şi de profil (b).

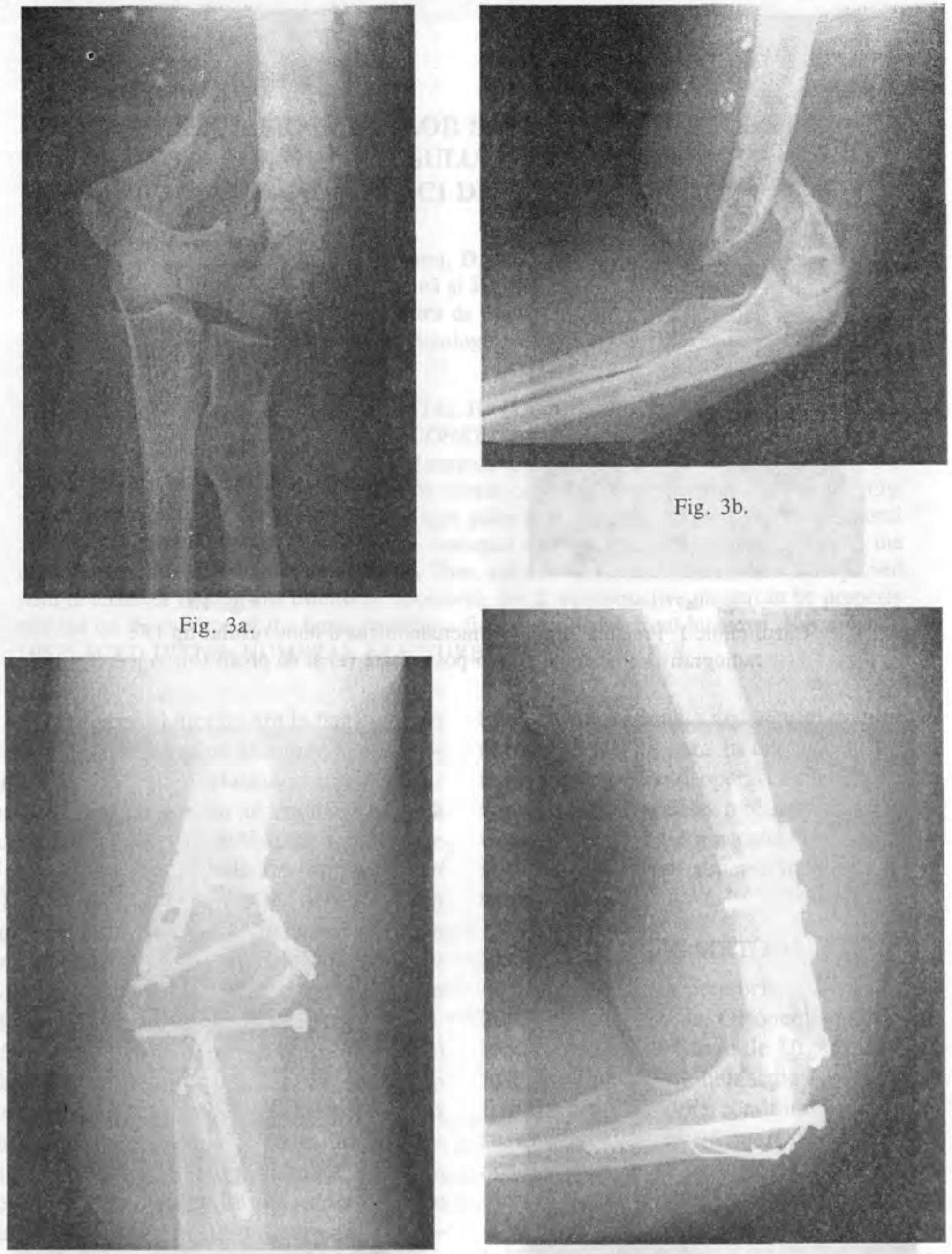


Fig. 3a.

Fig. 3b.

Fig. 3c.

Fig. 3d.

Cazul clinic II. Fractură supra- și intercondiliană a paletei humerale tip III : radiografii preoperatorii (a, b) și postoperatorii (c, d).

prezentat fracturi tip III (separare și rotație) (fig. 3) și 1 pacient a fost diagnosticat ca având fractură supra- și intercondiliene tip IV (cominuție severă a suprafeței articulare cu separarea largă a condililor humerali) (fig. 1a, 1b). Examenul clinic coroborat cu cel radiografic - radiografie de față și profil - au putut pune diagnosticul de certitudine cu ușurință și includerea tipului de fractură în clasificarea menționată.

TEHNICA OPERATORIE ÎN OSTEOSINTEZA CU PLĂCI DE RECONSTRUCȚIE

Intervenția chirurgicală s-a efectuat fie cu pacientul în decubit ventral, sub anestezie generală, cu banda de hemostază Esmarch (1, 7) fie, datorită prezenței unor disfuncții pulmonare, în decubit lateral. După decontaminarea și incizia pielii, care pornește din treimea inferioară a feței posterioare a brațului și se prelungește distal până la circa 6 cm sub vârful olecranului, se identifică nervul cubital, care se reclină intern, și se izolează pe o compresă îmbibată în ser fiziologic. Următorul timp al intervenției chirurgicale constă în osteotomia în „V" a olecranului (chevron osteotomy) cu motorul oscilant, ranversarea proximală a vârfului olecranului osteotomizat împreună cu tricepsul brahial și identificarea focarului de fractură. La un pacient s-a procedat înainte de practicarea osteotomiei, la forarea cu burghiul a unui tunel, din vârful olecranului în canalul medular al cubitusului. Acest mic artificiu chirurgical are drept scop identificarea mai facilă a tunelului forat la introducerea șurubului de spongie și formarea hobanajului (fig. 3b, 3c). După chiuretarea focarului de fractură și îndepărtarea chiagurilor de sânge se procedează la reducerea masivului epifizar și fixarea lui cu 1-2 șuruburi de spon-

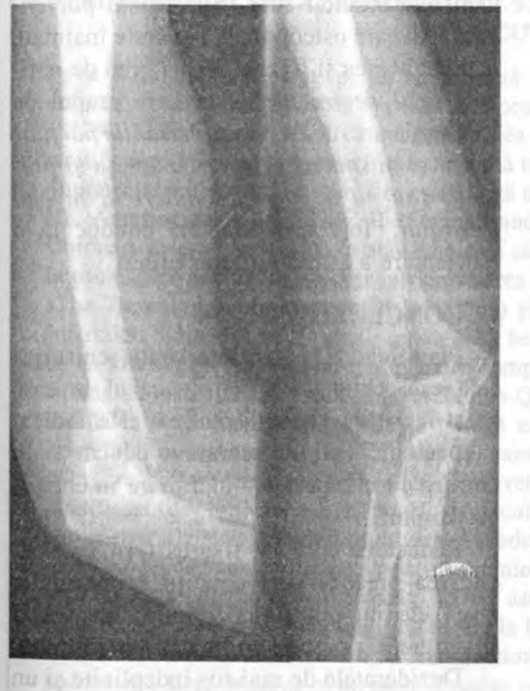


Fig. 4. Cazul clinic III. Fractură supra- și intercondiliană a paletei humerale tip II: radiografii preoperatorii.

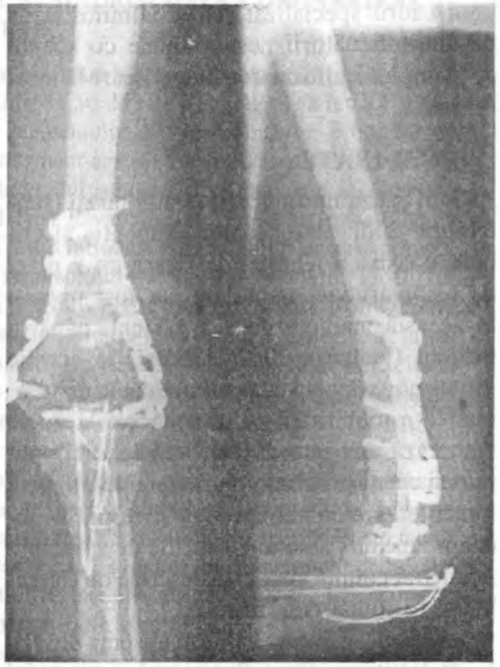


Fig. 5. Cazul clinic II. Radiografii postoperatorii.

gie. Urmează reducerea şi fixarea temporară, cu broşe Kirschner, a condililor humerali la fragmentul diafizo-metafizar şi plasarea plăcilor de reconstrucţie, mulate în prealabil după conturul coloanei interne, respectiv a feţei posterioare a condilului humeral extern. Plăcile de reconstrucţie trebuiesc plasate în unghi drept una faţă de cealaltă (9) cu scopul de a întări rezistenţa montajului (fig. 2a, 2b, 5).

Următoarea etapă constă în osteosinteza olecranului şi fixarea acestuia cu 2 broşe, respectiv 1 şurub de spongie trecute din vârful lui spre corticala anterioară a diafizei cubitale, imediat sub apofiza coronoidă. Se testează mobilitatea articulaţiei cotului, atât în sensul extensiei cât şi a flexiei. Sutura în planuri anatomice ca şi instituirea unui drenaj aspirativ, încheie intervenţia chirurgicală. În mod normal, drenajul se suprimă la 48 ore postoperator când se începe un program de reeducare susţinut sub îndrumarea unui cadru specializat, ca şi administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene cu scopul de a împiedica formarea de osificări heterotopice.

REZULTATE

Din cauza introducerii relativ târzii (septembrie 2001) în arsenalul terapeutic al clinicii noastre a tehnicii de fixare cu 2 plăci de reconstrucţie premulate, au fost operaţi în această manieră doar 5 pacienţi până în prezent (ianuarie 2002). Totuşi, la aceştia din urmă, s-a constatat o imbunătăţire apreciabilă a mobilităţii cotului ; acest lucru se datorează atât introducerii noii tehnici operatorii cât şi programului de recuperare prin kinetoterapie corect executat şi respectat îndeaproape de pacient. Criteriile de apreciere a funcţiei cotului sunt cele descrise de Cassebaum (2) după cum urmează :

- excelent, caracterizat prin absenţa durerii şi limitarea fie a flexiei ori a extensiei pâna la 15^0
- bun, caracterizat prin limitarea mobilităţii într-un arc de cerc cuprins între $40-120^0$
- satisfăcător, în cazul în care flexia este mai mică de 110^0.

DISCUŢII

Este admis faptul că decizia terapeutică este relativ dificil de luat într-o fractură a paletei humerale, cu atât mai mult cu cât există o interesare a suprafeţei articulare ; din acest punct de vedere, fracturile supra- şi intercondiliene sunt considerate ca având un prognostic rău (3, 6). Redoarea articulaţiei cotului - secundară imobilizării de lungă durată, durerea la acest nivel şi deformarea regiunii sunt consecinţa unui tratament incorect aplicat. Pentru a preîntâmpina aceste neajunsuri, reducerea cât mai anatomic cu putinţă a fracturii urmată de o fixare solidă, ca şi mobilizarea precoce a articulaţiei reprezintă deziderate absolut necesare obţinerii unei bune functionalităţi a cotului. Alţi factori care fac dificilă obţinerea unui bun rezultat sunt (5) : *vârsta pacientului* - în care osteoporoza la vârste înaintate face reducerea şi fixarea fermă greu de obţinut, *tipul de fractură* - în care gradul de cominuţie are un rol major, *leziunile părţilor moi* – şi în special cele vasculare ca şi *prezenţa sau nu a unei deschideri la nivelul focarului*. Toţi aceşti factori conduc la o reorientare a atitudinii terapeutice.

CONCLUZII

Planificarea pentru intervenţia chirurgicală este obligatorie (4). În cazul în care acest lucru nu poate fi realizat este indicat ca pacientul să fie reevaluat de către un chirurg cu o experienţă mai mare în chirurgia cotului.

Reducerea corectă, fixarea fermă şi reeducarea precoce sunt condiţii primordiale. Dacă ele nu pot fi îndeplinite intervenţia chirurgicală poate să nu fie luată în discuţie.

Dezideratele de mai sus îndeplinite şi un pacient cooperant trebuie să ducă la obţinerea unor rezultate bune şi foarte bune în circa 80% din cazuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Bryan R.S., Morrey B.F., Extensive exposure of the elbow, *Clin Orthop*, 1982, 166, 188-192.
2. Cassebaum W.H., Operative treatment of T- and Y-fractures of the lower end of the humerus, *Am J Surg*, 1952, 83, 265-270.
3. Helfet D.L., Schmeling G.J., Bicondylar intraarticular fractures of the distal humerus in adults, *Clin Orthop*, 1993, 292, 26-36.
4. Holdsworth B.J., Planning in fracture surgery, In : *Frontiers in fracture management*, eds. Benker T.D., Colton C. L., Webb J. K., Ed. Martin Dunitz, London, 1989, 1-15.
5. Jupiter J.B., Complex fractures of the distal part of the humerus and associated complications, *J Bone Joint Surg*, 1994, 76, 1252-1263.
6. Jupiter J.B., Mehene D.K., Fractures of the distal humerus, In : *The elbow and its disorders*, eds. Morrey B.F., Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1993.
7. Letsch R., Schmit-Neuerburg K.P., Sturmer K.M. et al., Intraarticular fractures of the distal humerus. Surgical treatment and results, *Clin Orthop*, 1989, 241, 238-244.
8. Riseborough E.J., Radin E.L., Intercondylar T-fractures of the humerus in the adult : a comparison of operative and non-operative treatment in twenty-nine cases, *J Bone Joint Surg*, 1969, 51A, 130-141.
9. Rommens P.M., Fractures of the distal third of the humerus, in : *Musculoskeletal trauma series - Humerus*, 1st ed., eds. Flatow E.C., Ed. Butterworth Heinemann, Oxford, 1996, 156-183.

NOUTATE

SUBDENIVELAREA SEGMENTULUI ST ŞI SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE

Peste 1 milion de pacienţi pe an nu prezintă modificări ale segmentului ST în sindromul coronarian acut, rata de deces sau infarct miocardic la 30 de zile fiind cuprinsă între 5,9% şi 15,7%. Date recente arată că subdenivelarea segmentului ST reprezintă un predictor de stratificare a riscului la pacienţii care necesită tratament agresiv (revascularizare sau bypass). Supravieţuirea la 4 ani de urmărire este legată de gradul subdenivelării iniţiale a segmentului ST. Anterior studiului FRISC II (Fragmin and Fast Revascularisation during instability in Coronary artery disease) nu existau date care să arate influenţa tratamentului invaziv precoce la pacienţi cu angină instabilă şi subdenivelarea segmentului ST. Două mari studii, TIMI IIIB (The Thrombolysis in Myocardial Infarction) şi VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital) nu au găsit beneficii asupra mortalităţii la 1 şi 3 ani, la cei ce au fost supuşi revascularizaţiei precoce comparativ cu tratamentul conservator la pacienţii cu angină instabilă sau infarct miocardic non-Q. FRISC II a arătat că la pacienţii cu angină instabilă, după stabilizarea medicală iniţială era o reducere semnificativă a mortalităţii şi infarctului miocardic la 6 luni şi 1 an. Cei care prezentau subdenivelarea segmentului ST la internare şi care erau sub tratament conservator (neinvaziv) aveau în jumătate din cazuri modificări de left main sau boală trivasculară (care rămânea nedetectată în absenţa coronarografiei). Prin analiză multivariată subdenivelarea segmentului ST reprezintă un factor de risc independent pentru deces prin infarct miocardic la 12 luni la cei cu tratament neinvaziv, însă nu şi la cei din grupul invaziv. Există astfel un beneficiu clar al terapiei invazive în reducerea decesului şi infarctului miocardic la bărbaţii din studiul FRISC II (Diderholm E., Andren B., Frostfeldt G. et al., ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease, The FRISC II ECG substady, *Eur Heart J.*, 2002, 23, 41-49).

F. Mitu

DIN ISTORIA MEDICINII IEŞENE

PRIMELE CERCETĂRI DE ETNOIATRIE ÎN MOLDOVA

Cristina Ionescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Istoria Medicinii

Spiritul de observaţie şi geniul poporului a dovedit în numeroase împrejurări că observarea milenară a fenomenelor naturii a fost şi este sursa de inspiraţie şi punctul de plecare al unor cercetări ştiinţifice care s-au dovedit fructuoase.

Medicina populară (etnoiatria) constituie prima etapă de concretizare a încercărilor de a ameliora suferinţa umană. Cercetarea istoricului etnoiatriei ne-a demonstrat că primele scrieri medicale din lume au fost culegeri şi compilaţii ale cunoştinţelor medicale populare.

În ţara noastră, alături de o medicină empirică, ce s-a menţinut şi a persistat mai mult comparativ cu alte ţări datorită condiţiilor istorice, medicina cultă ce se răspândeşte la noi în secolele XVII-XVIII duce la crearea medicinii ştiinţifice româneşti, alături de care medicina populară persistă până în zilele noastre.

Dacă în prima jumătate a sec. al XVIII-lea consemnările asupra medicinii populare au fost efectuate de oameni de ştiinţă străini, cel mai adesea călători pe meleagurile acestea - frapaţi de bogăţia cunoştinţelor empirice populare, începând din a doua jumătate a secolului al XVIII-lea şi prima jumătate a secolului al XIX-lea apar o serie de personalităţi medicale române sau de origine străină care au profesat pe teritoriul ţării noastre, personalităţi care s-au făcut cunoscute şi prin aceea că alături de scrieri cu caracter medical, s-au preocupat şi de cercetarea medicinii populare.

Ca şi reprezentanţii curentului iluminist din Transilvania : Francisc Nyulàs, Matyus Istvàn, Andreas Volf, care au valorificat observaţiile empirice populare difuzându-le în cercurile ştiinţifice, şi la Iaşi a apărut un curent cu preocupări asemănătoare în jurul Societăţii de Medici şi Naturalişti.

Începută ca un simplu cerc de lectură medicală care peste câţiva ani se transformă într-o societate ce a antrenat în sânul ei activitatea ştiinţifică a oamenilor progresişti ai vremii din domeniile cele mai diferite (medicină, farmacie, chimie, ştiinţe naturale), această societate a avut strânse legături cu diferite societăţi străine, ţinând pasul cu evoluţia ştiinţei mondiale.

Primul cercetător din cadrul Societăţii de Medici şi Naturalişti care abordează problema etnoiatriei este medicul Constantin Vârnav, care în „Rudimentum Phisiographiae Moldaviae” (1836) descrie alături de condiţiile economico-sociale şi obiceiuri de îmbrăcăminte, bolile existente şi medicamentele populare folosite în Moldova.

În cadrul Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi începe un adevărat curent pentru cercetarea bogăţiilor naturale ale Moldovei. Cercetarea florei şi faunei în această regiune a fost făcută de Szàbo, Edel, Viekunn şi Bell. Dintre aceşti cercetători, Szàbo aprofundează studiile asupra florei făcând cercetări anuale, întocmeşte un ierbar cu 2844 de plante în care sunt incluse şi plante medicinale. De această problemă a fost preocupat şi întemeietorul societăţii dr. Czihac.

Cercetările efectuate în timp de decenii s-au concretizat în 1863 în lucrarea „Despre plantele colorante ce cresc în Moldova şi despre plantele medicinale ce se întrebuinţează de poporul român” de Czihac I. şi Szàbo I.

Munca acestor pionieri ai medicinii româneşti care s-au preocupat constant de această problemă, au epuizat cercetarea florei pe teritoriul geografic al Moldovei într-o perioadă în care plantele medicinale din Muntenia abia încep să fie studiate.

Preocupările pentru acest domeniu au antrenat interesul multor farmacişti care şi-au transformat oficina în adevărate laboratoare, cultivând plante medicinale în grădini proprii.

C. Papp, farmacist, publică în 1895 lucrarea „Memoriul asupra plantelor medicinale ce cresc în judeţul Iaşi”.

Către sfârşitul secolului al XIX-lea şi începutul secolului XX îşi desfăşoară activitatea la Iaşi prof. N. Leon, titularul Catedrei de Parazitologie a Facultăţii de Medicină din Iaşi, şi membru al Societăţii de Medici şi Naturalişti. Om de vastă cultură, nu ignoră valoarea medicinii populare româneşti, efectuând multe studii de sinteză asupra acestei probleme.

În cartea „Istoria medicală naturală a poporului român” N. Leon duce studiul etnoiatriei pe o treaptă superioară, deoarece în afară de faptul că face identificări corecte ale plantelor, el culege în această lucrare materialul etnoiatric de pe întreg cuprinsul ţării, făcând o operă de sinteză asupra cunoştinţelor de medicină populară din acel timp. El aminteşte de elementele medicinii empirice (plante, animale, corpuri anorganice) ca şi de cele de origine mistică (amulete, talismane, descântece).

N. Leon este primul medic român care efectuează studii critice asupra medicinii populare din diverse unghiuri ale aspectelor sale. Astfel în „Botanica medicală a poporului român” studiază plantele medicinale, în „Zoologia medicală a poporului român” analizează aspecte de zoologie din medicina populară. Se preocupă şi de terminologia populară, studii concretizate în lucrarea „Din terminologia medicală a poporului român”.

Prezenţa lui N. Leon în cercetarea etnoiatriei este singulară în perioada respectivă, mai ales sub aspectul complexităţii sale, dar explicabilă la Iaşi, unde spiritul de largă cultură este menţinut şi mereu reînnoit de membrii acestei societăţi.

În urma celor prezentate reiese că printre numeroasele aspecte şi merite deosebite la progresul ştiinţei româneşti, Societatea de Medici şi Naturalişti din Iaşi a avut un rol pozitiv necontestat în studierea şi valorificarea medicinii populare româneşti.

Membrii săi : C. Vârnav, I. Czihac, I. Szàbo, Ch. Bell, C. Papp şi N. Leon, personalităţi ale vieţii ştiinţifice, de formaţie deosebită (medici, botanişti, farmacişti şi naturalişti) care au activat în perioade deosebite, pe parcursul unui secol, au ca trăsătură comună preocuparea pentru medicina populară, studiind-o şi valorificând-o prin numeroase lucrări.

Activitatea lor rămâne pentru istoria medicinii de o mare valoare ; ei sunt înaintaşii care în jurul primei societăţi ştiinţifice româneşti se preocupă de etnoiatrie.

BIBLIOGRAFIE

1. Czihac I., Szàbo I., Despre plantele colorante ce cresc în Moldova şi despre plantele medicinale ce se întrebuinţează de poporul român, 1863.
2. Papp C., Memoriu asupra plantelor medicinale ce cresc în judeţul Iaşi, 1895.
3. Vârnav C., - Rudimentum fiziographiae Moldaviae, 1863.

VIAŢA SMN

SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI MANIFESTĂRI ŞTIINTIFICE ÎN PERIOADA NOIEMBRIE 2001 - DECEMBRIE 2001

LUNA NOIEMBRIE

1. SECŢIA PEDIATRIE (1 noiembrie)

a) Mars - o terapie revoluţionară a insuficienţei hepatice severe la copil - Clinica a IV-a Nefrologie Sp. Parhon, Clinica a IV-a Pediatrie, Clinica I Pediatrie, Secţia Reanimare

b) Stenoza hipertrofică de pilor - Clinica Chirurgie pediatrică

2. SECŢIA ONCOLOGIE CLINICĂ (2 noiembrie)

Colocviu cu tema : Cancerul de prostată : Probleme şi atitudini actuale. Program :

a) Aspecte de biologie tumorală şi epidemiologie în cancerul de prostată
Dr. L. Miron

b) Aspecte histologice cu semnificaţie practică în cancerele de prostată
Dr. Georgeta Munteanu

c) Probleme de diagnostic şi depistare precoce
Prof. Ghiorghiu

d) Tratamentul chirurgical în cancerul de prostată
Prof. Dr. C. Novac

e) Radioterapia în cancerul de prostată
Prof. Dr. E. Bild

f) Hormonoterapia şi chimioterapia în cancerul de prostată
Dr. Anda Buiuc

g) Dileme terapeutice actuale, discuţii şi consens în cancerul de prostată în 2001

3. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (12 noiembrie)

a) Boala de reflux gastroesofagian (referat general)
Dr. Simona Manea

b) Evoluţia tehnicilor moleculare. Surprize în epidemiologia bolilor rare
Dr. Camelia Cojocaru

4. SECŢIA PEDIATRIE (22 noiembrie)

a) Sepsis neonatal - Clinica I Pediatrie

b) Nefroblasm - Clinica a IV-a Pediatrie

5. SECŢIA PNEUMOLOGIE (23 noiembrie)

a) Abordarea genetică în relaţia medic-pacient
Prof. Dr. M. Covic

b) Sindromul hematologic de stres (referat general)
Dr. Elena Popa

c) Tuberculoza cu multiple localizări : studiu pe 33 cazuri
Dr. Daniela Boişteanu, Conf. Dr. Tr. Mihăescu, Dr. Doina Grumăzescu, Dr. Oana Albu

6. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (23 noiembrie)

Metode de investigare şi măsurare a efectelor radiaţiilor ionizante asupra sistemelor biologice (referat în cadrul doctoratului)
Dr. W. Bild

7. SECŢIA FARMACOLOGIE (28 noiembrie)

a) O farmacoterapie individualizată în cadrul medicinei bazate pe evidenţe - 3-rd International Symposia in Clinical Pharmacology and Therapeutics, Sofia 1-3 noiembrie 2001
Prof. Dr. M.Nechifor

b) Rolul cationilor bivalenţi în organismul uman (referat în cadrul doctoratului)
Dr. Cristina Văideanu

8. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (28 noiembrie)

a). Fiziopatologia complicaţiilor macrovasculare în diabetul zaharat (referat în cadrul doctoratului)
Dr. Bela Belovici

b) Fiziopatologia şi imunopatologia carenţelor de zinc (referat în cadrul doctoratului)
Dr. Petronela Melnic

c) Perspective în terapia inflamaţiei Aulin
Dr. Isabela Agrosoaie - reprezentant Firma Seder

9. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (30 noiembrie)

a) Intensitatea tabagismului matern şi consecinţele asupra nou-născutului
Conf. Dr. Doina Azoicăi, Dr. Demetra Socolov, Dr. Mihaela Perjoiu, Dr. Alina Manole, Prof. Dr. A. Ivan

b) Studiul prevalenţei silicotuberculozei într-o clinică de boli profesionale
Dr. Cornelia Mihalache, Dr. Brînduşa Constantin, Dr. Veronica Oprea, Dr. Ligia Irina Mihalache

c) Particularităţile expunerii profesionale la cumul de noxe în laboratorul de conservare - restaurare dintr-un complex muzeal
Dr. Brînduşa Constantin, Dr. Veronica Oprea, Dr. Ligia Irina Mihalache, Prof. Dr. Cornelia Mihalache

d) Studiul ergonomic al postului de muncă şi patologia profesională la un grup de muzicieni
Dr. Veronica Oprea, Prof. Dr. Cornelia Mihalache, Dr. Brînduşa Constantin, Dr. Ligia Irina Mihalache

e) Rolul factorului ereditar în osteoporoză. Implicaţiile medicului de familie
Prof. Dr. Georgeta Siniţchi

f) Probleme de sănătate în regiunile globului şi în România (referat în cadrul doctoratului)
Dr. Mirela Simona Popa

g) Frecvenţa şi distribuţia TIA în unele ţări (referat în cadrul doctoratului)
Dr. M. Minea

10. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (30 noiembrie)

Bazele neuroumorale ale durerii (referat în cadrul doctoratului)
Dr. G. Manolidis

LUNA DECEMBRIE

1. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (7 decembrie)

a) Semnalul citosolic de calciu în cuplarea excitaţiei cu contracţia în muşchiul striat (referat în cadrul doctoratului)
Dr. D.N. Şerban

b) Studii fizio-farmacologice asupra dinamicii rezervelor de calciu în muşchiul neted vascular
Dr. D. N. Şerban, Dr. I. Lupu, Dr. Lăcrămioara Şerban, Prof. Dr. Gh. Petrescu

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (13 decembrie)

a) Homeostazia glicemică în hepatitele cronice (referat în cadrul doctoratului)
Dr. M. Vieru

b) Tratamentul actual al hepatitelor cronice (referat în cadrul doctoratului)
Dr. Şt. Leica

c) Identificarea riscului cardio-vascular prin examene oftalmologice (referat în cadrul doctoratului)
Dr. O. Filimon

d) Evista - o soluţie terapeutică modernă în tratamentul osteoporozei
Violeta Ciotău - reprezentant Firma Lilly

3. SECŢIA GASTROENTEROLOGIE (14 decembrie)

a) Metode de diagnostic în boala de reflux gastroesofagian (referat în cadrul doctoratului)
Dr. Simona Manea

b) Polipii rectocolonici : morfogeneză şi clasificare (referat în cadrul doctoratului)
Dr. S.A. Khder

4. SECŢIA DE FARMACOLOGIE (18 decembrie)

a) Metode experimentale de investigare a funcţiei plachetare (referat în cadrul doctoratului)
Dr. Roxana Iancu

b) Tehnici şi metode utilizate în testarea moleculelor active la nivelul tubului digestiv (referat în cadrul doctoratului)
Dr. M. Vasilica

5. CERCUL DE GENETICĂ UMANĂ (19 decembrie)

a) Pierderea amprentării genetice, factor de predispoziţie în cancerele umane
Dr. I. Sandovici

6. SECŢIA DE NEUROLOGIE (20 decembrie)

a) Mielopoliradiculonevritele - aspecte legate de etiopatogenie si particularităţi evolutive
Dr. Aurora Constantinescu

b) Analiza factorilor de risc în AVC carotidian la pacienţii internaţi în perioada 1996 - 1999 în Clinica Neurologie 1 Iaşi
Dr. Isabela Frunză

7. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (21 decembrie)

a) Rolul semnalului de calciu presinaptic în cadrul mecanismului de eliberare a neurotransmiţătorilor
Dr. D.N. Şerban

MEDICINA LEGALĂ EXPERTALĂ ÎN ROMÂNIA

Gh. Scripcaru
Ed. Cugetarea, Iaşi, 2000

În 300 de pagini care includ o fidelă restituire a datoriei faţă de înaintaşii unei specialităţi care şi-au încorporat destinul ştiinţific în evoluţia şi progresul ei, autorul, încă din introducere, se justifică euristic prin aceea că istoria unei specialităţi trebuie să se instituie ca un dialog între generaţii, transcendenţa operei înaintaşilor fiind un firesc impuls de depăşire şi progres. Asistăm astfel la o cuprinzătoare investigaţie a trecutului medicinei legale în corelaţiile ei cu dreptul, dar şi cu alte specialităţi medicale, corelaţie făcută pentru prima dată în această specialitate, ca şi la o prezentare prospectivă (alături de cea actuală) a dezvoltării metaparadigmatice a ei.

Integrând dezvoltarea medicinei legale româneşti în medicina legală din lume (capitolul "Prolegomene la dezvoltarea medicinei legale româneşti"), autorul insistă în mai multe pagini asupra *Evoluţiei psihiatriei şi psihanalizei medico-legale*, asupra *Evoluţiei criminologiei* determinată de medicina legală, asupra *Dreptului medical* ce s-a constituit criteriologic în cadrul acestei specialităţi, ca şi asupra *Aportului esenţial al medicinei legale în evoluţia deontologiei medicale şi a bioeticii actuale*.

Toate acestea confirmă constituirea paradigmelor medico-legale din convergenţa de competenţă a metodelor de lucru din celelalte specialităţi (drept, psihiatrie, morfopatologie, criminologie) cu care medicina legală a avut filiaţii inevitabile de natură ştiinţifică şi etică.

Convergenţa de idealuri şi de vocaţie a înaintaşilor medicinei legale, despuiată cu acurateţe din arhivele ştiinţifice şi etice ale specialităţii, sursă permanentă de progres a acesteia, este relevată în capitole precum *Medicina legală înainte de Pravilele lui M. Basarab şi V. Lupu*, în *Pravile*, până la momentul Mina Minovici şi George Bogdan la Iaşi. Se insistă apoi asupra etapei Nicolae Minovici şi Mihail Kernbach, ca şi asupra medicinei legale contemporane la Bucureşti, Iaşi, Cluj, Timişoara, Tg. Mureş, Craiova, Sibiu, Oradea şi din Basarabia (1918-1940).

Plecând de la ideea urmărită cu perseverenţă în lucrare, după care cultul pentru trecut trebuie să impulsioneze pasiunea prospectării în viitor, autorul introduce capitole privind metadeschiderile medicinei *legale (Restructurarea sa democratică* evidenţiată în recenta legislaţie, *Codul deontologic* în 80 articole ale medicului expert şi o confesiune privind *Proiectarea medicală şi socio-culturală a medicinei legale* după anul 2000) cu justificarea de a urma spiritul de abnegaţie şi pasiune ştiinţifică al înaintaşilor, în scopul de a lăsa o specialitate mai bună urmaşilor.

A reda istoria unei specialităţi purtată pe umerii acestor înaintaşi constituie o sărbătoare a "timpului medico-legal" ca memorie trăită şi raportată la viitor, care, cum menţiona Iuliu Haţieganu, revine competenţelor superioare. Cu competenţa cerută, Profesorul Gheorghe Scripcaru parcurge cu pietate, responsabilitate şi admiraţie, trecutul, prezentul dar şi viitorul unei specialităţi la intersecţia cu ştiinţele biologice, medicale şi socio-umane, de unde noutatea şi ineditul exemplarităţii sale.

M.E. Berlescu

MEDICINĂ ŞI CULTURĂ

O LECŢIE DE ANATOMIE ÎN SCULPTURA ROMÂNEASCĂ DE LA SFÂRŞITUL SECOLULUI AL XIX-LEA

REMUS NICULESCU

Articolul a fost publicat iniţial în *Studii şi cercetări de istoria artei*, seria Artă plastică, Tom 36, p. 57-77, Bucureşti 1989. Datorită interesului deosebit îl republicăm cu asentimentul autorului căruia îi mulţimim

Operă târzie a arhitectului Ştefan Emilian[1], Institutul de Anatomie din Iaşi a fost construit între 1890 şi 1894 (1)*. Într-un oraş în a cărui fizionomie elementul neoclasic ocupa un loc însemnat încă de la începutul secolului, faţada acestui edificiu s-a diferenţiat prin caracterul său "radical", de întoarcere la formele austere ale ordinului doric. Planurile sale originale nu ne sunt cunoscute. Ştim însă că ele au suferit unele modificări, mai ales în privinţa frontonului, care, aşa cum vom vedea, a fost înălţat. În tot timpul executării acestei lucrări finale, ce încheia o carieră începută în 1851-1856, cu clădirea Liceului "Andrei Şaguna" din Braşov, Emilian a fost animat în orice caz de intenţia de a realiza "un ansamblu estetic şi cu adevărat arhitectonic"[2]. Clasicismul său este de astă dată integral, străbătut de o evidentă notă programatică (Fig. 3).

Pentru relieful destinat să decoreze frontonul institutului, Grigore Cerkez, în calitate de arhitect al Ministerului Instrucţiunii, purtă discuţii prealabile cu Wladislaw Hegel[3]. Apoi, în decembrie 1890, doctorul Eugen Rizu, decanul Facultăţii de Medicină din Iaşi[4], încheie contract cu artistul (2). Subiectul reliefului, precizat în acest document, avea să fie "o lecţie de anatomie". Prima schiţă modelată a lucrării, anterioară contractului, fusese acceptată de Rizu, care-i aprobase deci şi programul. Doctorul Rizu muri în 1892, astfel că Hegel duse în continuare tratativele necesitate de executarea reliefului cu ministerul, cu doctorul Aristide Peride, directorul institutului[5], precum şi cu Ştefan Emilian. În privinţa alegerii subiectului existaseră se pare, înaintea semnării contractului, mai multe opinii. O revistă medicală publica astfel, în 1890 chiar, informaţia inexactă că relieful va reprezenta "prima lecţie asupra circulaţiei sângelui, făcută de Harvey"[6].

1 Ştefan Emilian

2 W. Hegel

În vara lui 1893, în timp ce Emilian era pe cale de a termina clădirea, Hegel prezenta ministerului "modelul de fronton" (5). Între timp se renunţase a se folosi, ca material al reliefului, piatra de Albeşti, înlocuită, la propunerea lui Hegel, prin cea de Rusciuc (3). Hotărârea n-a fost luată cu uşurinţă. Invitat să-şi dea avizul, Grigore Cerkez arătă că "în carierele de lângă Rusciuc există o piatră calcară foarte bună, cu grăuntele fin, culoarea albă, lesne de cioplit şi sculptat", care, "deşi moale la început (....), expusă aerului se întăreşte din ce în ce mai mult". Arhitectul observă însă că, în aceleaşi cariere, piatra utilizabilă pentru sculptură era amestecată cu o alta, de calitate inferioară. Materialul frontonului putea fi adus de acolo, ales însă în prealabil spre a corespunde destinaţiei ce i se da[7]. Hegel ţinea ca piatra să fie "de cea mai curată structură, fără vine, fără a fi pestriţată" (4). La conducerea ministerului venise Take Ionescu, care se interesă îndeaproape de construcţia institutului şi de frontonul său sculptat. În timpul ministeriatului său (1891-1895), tânărul om de stat mai încredinţă de altfel lui Hegel şi executarea a două grupuri alegorice (*Justiţia* şi *Literatura*), pentru noua clădire a Universităţii din Iaşi[8].

Numeroase mărturii documentare ne permit a urmări îndelungata perioadă de execuţie a reliefului. După aducerea materialului de la Rusciuc, Emilian propuse ca "pietrele (....) menite pentru tabloul relief să nu se ridice brute după cum au sosit din carieră, ci să se mai uşureze prin sculptarea din gros a figurilor" (6). Partea sculptată a frontonului avea să fie alcătuită prin asamblarea a nouă blocuri de diverse forme şi dimensiuni, după o schiţă furnizată de sculptor (4) (Fig. 18). Venirea acestuia la Iaşi, "pentru a combina pietrele care-şi la locul lor" şi a supraveghea începerea cioplirii, cât timp materialul se afla încă jos, devenea astfel "neevitabilă". În vederea acestei operaţii, arhitectul mai propuse să se recurgă şi la Dimitrie Tronescu, "fost elev al Şcoalei de Arte Frumoase de aici şi elev al şcoalei de sculptură din Roma, care (....) prin operile sale (....) a dat probe prea îndestulătoare în arta sa, ca să lucreze sub conducerea d-lui Hegel". "Cu venirea d-lui Hegel aici", adăuga Emilian, „se va putea încredinţa de talentul acestui sculptor, văzând operile sale deja executate" (6). Ministerul invită pe Hegel să meargă la Iaşi, "pentru aşezarea şi cioplirea pietrilor", însă refuză să aprobe "numirea d-lui Tronescu la această lucrare" (7). Decizia era cu atât mai nejustificată, cu cât Tronescu, care lucrase la Roma în atelierul lui Ettore Ferrari, stăpânea tehnica cioplirii[9]. În cele din

---

* Prin cifrele citate între paranteze drepte, trimitem la documentele publicate în anexă.

[1] Asupra acestui arhitect ardelean strămutat la Iaşi, vezi Emil Pop, *Ştefan Emilian (1819-1899)*, în *Transilvania*, LXXV, nr. 8-9, august-septembrie 1944, p. 678-684: Mihai Ispir, *Clasicismul în arta românească*, 1984 p. 69, 84-85: idem, *Ştefan Emilian şi prezenţa gustului neoclasic în arhitectura secolului al XIX-lea din România*, în SCIA, seria *Artă plastică*, XXXIV, 1987, p. 33-40.

[2] Raportul arhitectului către minister din 17 noiembrie 1892 (Arh. St. Buc., Fond Minist. Instr., dos. 732/1890 (a), f. 20).

[3] Asupra sculptorului (1838- c.1918), al cărui prenume era Wladislaw şi nu Wladimir, cum a fost scris multă vreme, vezi G. Oprescu, *Sculptura statuară românească*, 1954, p. 83-91; Petre Oprea, *Cu privire la sculptorul Wladimir Constantin Hegel*, în SCIA, seria *Artă plastică*, XIX, nr. 1, 1972, p. 128-130. Aceste studii nu se referă la frontonul Institutului de Anatomie. Tratativele dintre Hegel şi Grigore Cerkez sunt menţionate în raportul decanului Eugen Rizu către minister, din 27 noiembrie 1890 (Arh. St. Buc., Fond. Minist. Instr., dos. 732/1890 (e) f. 1).

[4] Vezi Gheorghe Crăiniceanu, *Istoria medicinii româneşti. Biografii şi bibliografie*, 1907, p. 244.

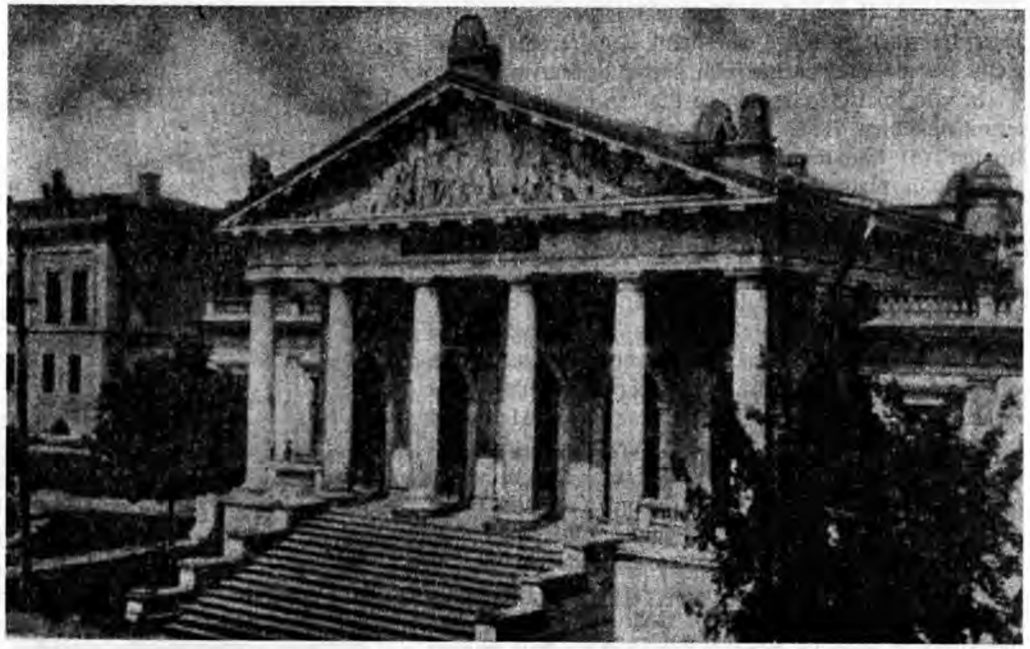
[5] Asupra lui Aristide Peride (1848-1906), profesor de anatomie descriptivă la Facultatea de Medicină din Iaşi, începând din 1885, vezi V. Gomoiu, Gh. Gomoiu, Maria Gomoiu, *Repertor de medici*, I. Brăila, 1938, p. 323 şi II, Bucureşti, 1941, p. 120: C. Romanescu, *Un secol de învăţământ medical superior la Iaşi* I, *Facultatea de Medicină, (1879-1948)*, Iaşi, 1979, p. 39-40, 52, 53. Medicul ieşean manifestase şi o timpurie vocaţie artistică. Înainte de a se dedica studiilor medicale, se înscrisese la Şcoala de Belle Arte din Iaşi, cum aflăm dintr-un raport al lui G. Panaiteanu, directorul acestei şcoli. din 29 octombrie 1867 (Arh. St. Buc., Fond Minist. Instr., dos. 388/1867, f. 270).

[6] *Cronica*, în *Spitalul*, X, nr. 22, 1890, p. 653-654.

[7] Arh. St. Buc., Fond Minist. Instr., dos. 732/1890 (e), f. 15.

[8] *Universitatea din Iaşi*, în *Evenimentul*, IV, nr. 995, 7 iulie 1896.

[9] Vezi Carmen Dumitrescu, *Dimitrie Tronescu*, în SCIA, seria *Artă Plastică*, XV, nr. 1, 1968, p. 97-104.



3 Ştefan Emilian, *Institutul de Anatomie din Iaşi*, 1890-1894

urmă Hegel acceptă totuşi colaborarea confratelui său la executarea frontonului, desigur ca practician[10]. Cel puţin în parte, calitatea remarcabilă a transpunerii acestei opere în material definitiv se va datora, aşadar, şi sculptorului ieşean.

Hegel nu mai veni la Iaşi decât în martie 1894, când ceru lui Emilian să-i construiască "un feliu de pavilion cu păreţi de geamlic", spre a-l adăposti în timpul lucrului[11]. Această cheltuială nefiind prevăzută în deviz, se puse în vedere sculptorului să-şi asigure singur lucrările pregătitoare[12]. Spre vară operaţia transpunerii modelului în piatră începuse, sub supravegherea lui Hegel[13]. În august, însă, stagna, ceea ce-l determină pe arhitect să se adreseze din nou ministerului: "Am onoarea a vă ruga să binevoiţi a stărui pe lângă dl. Hegel să vie la lucru, căci din cauza amânărilor sale nu se poate termina tabloul în relief şi schelele, care nu se pot desfiinţa până nu e gata sculptura, împiedică aşezarea scării principale". Rezoluţia pusă pe această întâmpinare suna benign: "Se va ruga dl. Hegel să termine lucrările"[14]. Întrucât sculptorul nu venise nici în septembrie, Emilian sfârşi prin a construi o schelă anume rezervată lucrului la fronton degajând astfel locul necesar pentru aşezarea treptelor[15]. La 4 octombrie se cerea apoi telegrafic ca Hegel să fie "somat (....) pentru activarea lucrărilor"[16]. Take Ionescu se mărgini să ceară sculptorului, printr-o curtenitoare adresă, să ia "măsurile necesarii" pentru ca executarea frontonului să se încheie până la 1 noiembrie 1894[17]. Hegel îşi făcu în fine

---

[10] Penel (= Constantin Botez), *Dimitrie Tronescu*, în *Dimineaţa*, III, nr. 824, 25 mai 1906 (autorul articolului, apărut la moartea sculptorului, îi atribuie "parte din frontispiciul Institutului de Anatomie din Iaşi").

[11] Arh. St. Buc. Fond Minist., dos. 732/1890 (f), f. 38.

[12] *Ibidem*, f. 39.

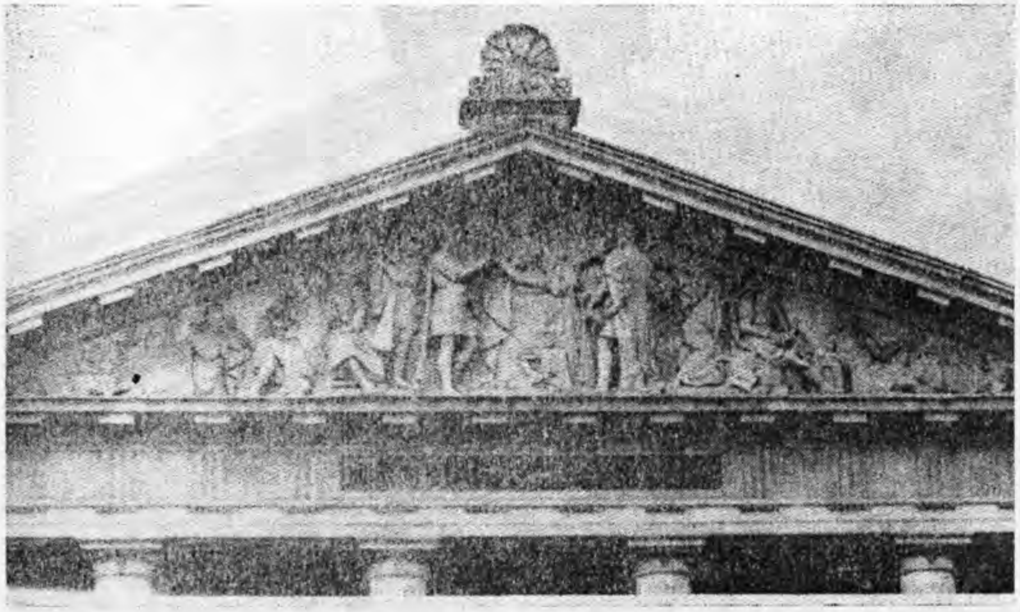
[13] *Evenimentul*, II, nr. 893, 5 iunie 1894.

[14] Arh. St. Buc., Fond Minist. Instr., dos. 732/1890 (f), f. 41.

[15] Ibidem, f. 43.

[16] Telegrama lui Toma Dobrescu, arhitect asociat de minister lui Emilian în perioada finală a lucrărilor de construcţie. Arh. St. Buc., Fond Minist. Instr., dos. Cit., f. 45.

[17] Ibidem, f. 46.



4 W. Hegel, *Frontonul Institutului de Anatomie*, 1896

apariţia în octombrie, când "prima cioplitură pentru modelarea figurilor din grupe" era terminată, aşteptându-se în curând şi "execuţiunea"[18]. Lăsând probabil unele indicaţii, artistul nu mai veni însă alte câteva luni. În iunie 1895, un ziar rezuma situaţia astfel: "Observăm că frontonul de la sala (sic) de anatomie a rămas eboşat din toamna anului trecut şi până acuma, ba va mai sta încă multă vreme în această stare, fiindcă dl. Hegel, numit inspector de desen (....) nu are vreme să se ţie de angajamentul ce şi-a luat"[19]. Dintr-un nou raport al lui Emilian aflăm că "sculptorii" care lucraseră la fronton până spre sfârşitul lui iunie, declarau că, "mai fiind mult de sculptat din gros" nu înţeleg să meargă mai departe singuri cu cuvânt că ei fără dl. Hegel nu mai pot face nimica" (8). Rezultă de aici nu numai că Hegel executa frontonul slujindu-se de mai mulţi practicieni, dar şi că, fără îndrumările sale, aceştia nu puteau înainta nici în partea preliminară a execuţiei. În afară de Tronescu, sculptor cu activitate cunoscută, putem menţiona, dintre aceşti auxiliari, pe Nicolae Aperigis, care se intitula "artist în sculptură"[20]. Un proces-verbal, încheiat cu prilejul recepţiei unor părţi cioplite ale edificiului (câteva triglife şi metope, canelurile coloanelor) îl numea "şeful-maister al d-lui sculptor Hegel"[21].

În august 1895 Hegel aflându-se din nou la Iaşi, lucrul înregistră unele progrese[22]. Sculptorul plecă însă iarăşi, astfel că, în decembrie, la o nouă intervenţie a ministerului, răspundea că "ţinând seama de timpul defavorabil de iarnă", nu va putea termina frontonul decât în anul următor[23]. Cu toate acestea, în mai următor lucrul stătea, după spusele lui Emilian, tot "baltă"[24]. Apoi executarea

---

[18] *Informaţiuni*, în *Ecoul Moldovei*, IV, nr. 16, 27 octombrie 1894.

[19] *Ibidem*, IV, nr. 49, 15 iunie 1895.

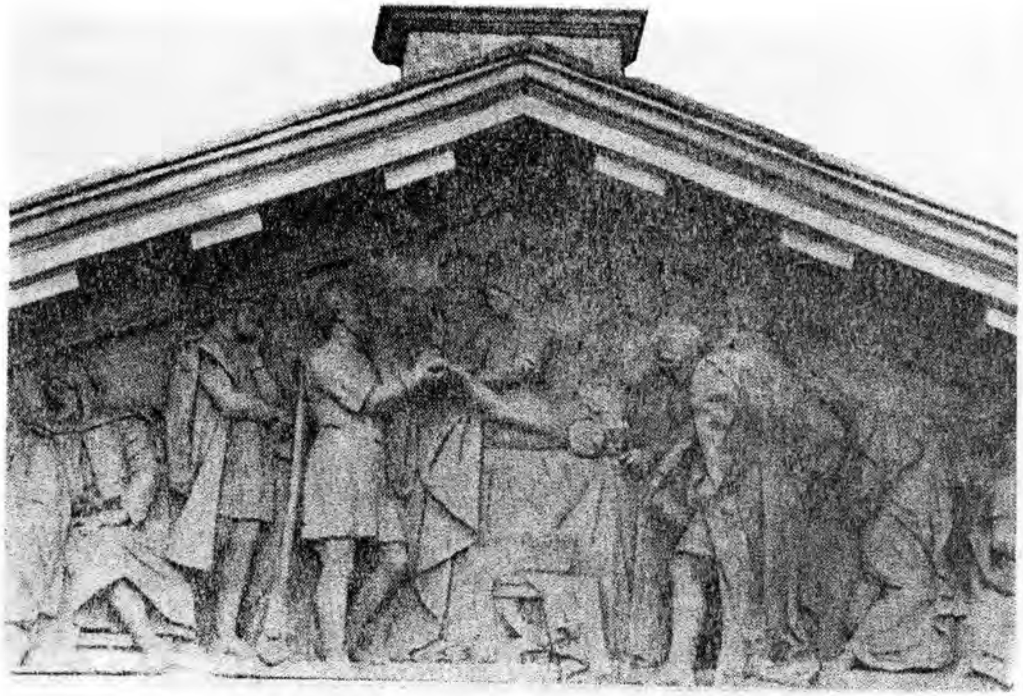
[20] Arh. St. Buc., Fond Minist. Instr., dos. 732 (f), f. 48.

[21] Ibidem, f. 56. Referindu-se desigur la calitatea de practician a lui Aperigis, Ştefan Emilian îl prezenta, într-un raport către minister din 25 martie 1895, ca pe "sculptorul care lucrează la tabloul în relief din frontispiţ" (ibidem, f. 47).

[22] *Ultime informaţii* , în *Jurnalul*, I, nr. 225, 11 august 1895.

[23] Arh. St. Buc., Fond Minist. Instr., dos. 732/1890 (d), f. 9.

[24] Ibidem, (d), f. 10.



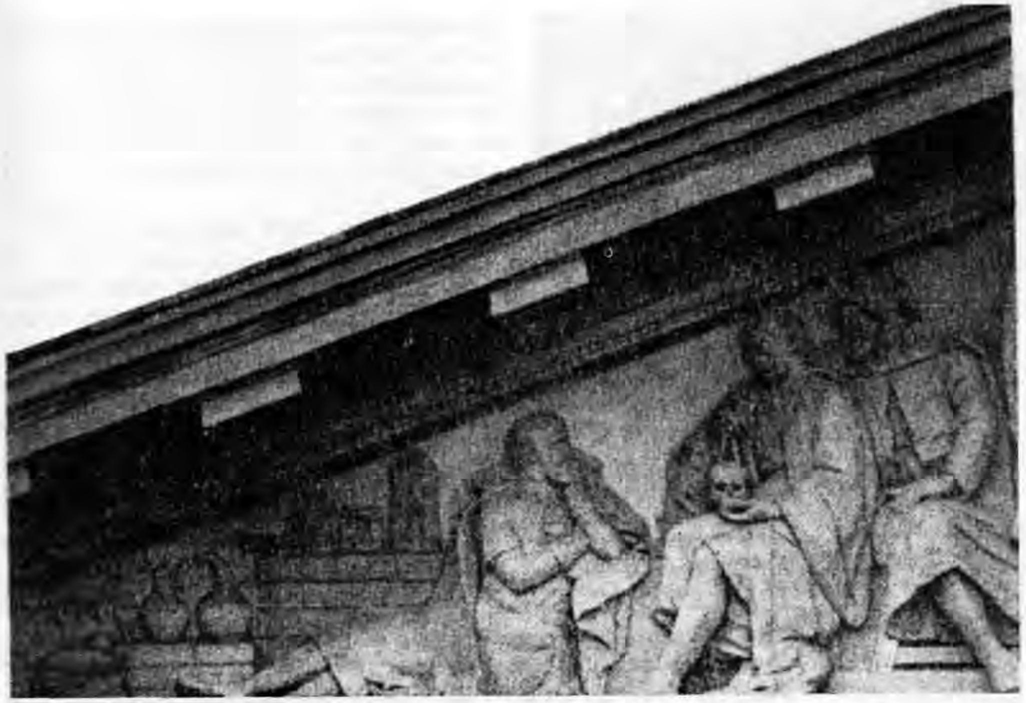
5 W. Hegel, *Frontonul Institutului de Anatomie*, Detaliu : Grupul central

frontonului înaintă repede, căci, la 9 august, Hegel putea anunţa ministerul că se achitase de obligaţia asumată (9). Procesul-verbal de recepţie, datând din 1 octombrie şi semnat de C. Băicoianu, noul arhitect şef al ministerului, precum şi de directorul Institutului de Anatomie, constata că lucrarea fusese "bine executată sub toate punctele de vedere" (10). Conceput între 1890 şi 1893, relieful poartă data 1896[25].

Decoraţia sculptată a frontonului este alcătuită dintr-o scenă centrală şi două episoade laterale (Fig. 4). "Lecţia de anatomie" ocupă partea din mijloc (Fig. 5). Pe o masă de disecţie căreia albiturile îi dau înfăţişarea unui pat, se află întins cadavrul unui bărbat drapat peste mijloc, cu capul săltat pe o pernă şi părul lung. Nu mai puţin de 13 personaje sunt grupate în jurul mesei. Rolul principal este rezervat unui bărbat de aspect atletic, cu capul gol, înveşmântat într-o tunică lăsându-i gambele descoperite până mai sus de genunchi şi o mantie lungă, aruncată peste umăr. Acest personaj ridică un braţ al cadavrului şi face, cu mâna stângă, un gest demonstrativ. Este profesorul de anatomie, expunând rezultatele observaţiilor sale. De partea cealaltă a patului, un asistent foarte tânăr, cu trăsături aproape feminine, îşi ajută maestrul să susţină braţul pe care acesta l-a disecat. Extremităţile grupului sunt determinate de doi bărbaţi vârstnici, purtând de asemenea tunici scurte, iar pe deasupra mantii tăiate larg. Cel din stânga, pe care costumul (beretă, mantie cu mâneci despicate) îl situează în mod evident în secolul al XVI-lea, contemplă gânditor scena, cu o mână dusă la bărbie şi braţul drept petrecut peste mijloc. Personajul din dreapta grupului, cu o mână în şold şi rezemând un volum închis pe genunchiul stâng, este reprezentat într-o atitudine eroică, în opoziţie cu convingerea calmă ce-l animă pe profesor. Este fără îndoială un confrate al acestuia, gata să-i conteste rezultatele şi să susţină,

---

[25] Piatră de Rusciuc 2,72 x 14,74 m. Semnat şi datat dr. : W. Hegel, 1896. Pentru dimensiuni, vezi şi nota 44. Reproducem lucrarea după clişee obţinute prin amabilitatea d-lui Stelian Juncu, de la Muzeul de Artă din Iaşi.



6 W. Hegel, *Frontonul Institutului de Anatomie*, Detaliu : Grupul din stânga

bizuindu-se pe cele cuprinse în carte, un alt punct de vedere. Asistăm astfel la o confruntare tipică pentru atmosfera intelectuală a Renaşterii, între ştiinţa bazată pe experiment şi medicina preconizată de universităţile medievale, urmărind nu atât descoperirea de noi adevăruri, cât confirmarea autorităţii unor texte clasice (Galenus, Celsus) cu ajutorul faptelor constatate empiric[26].

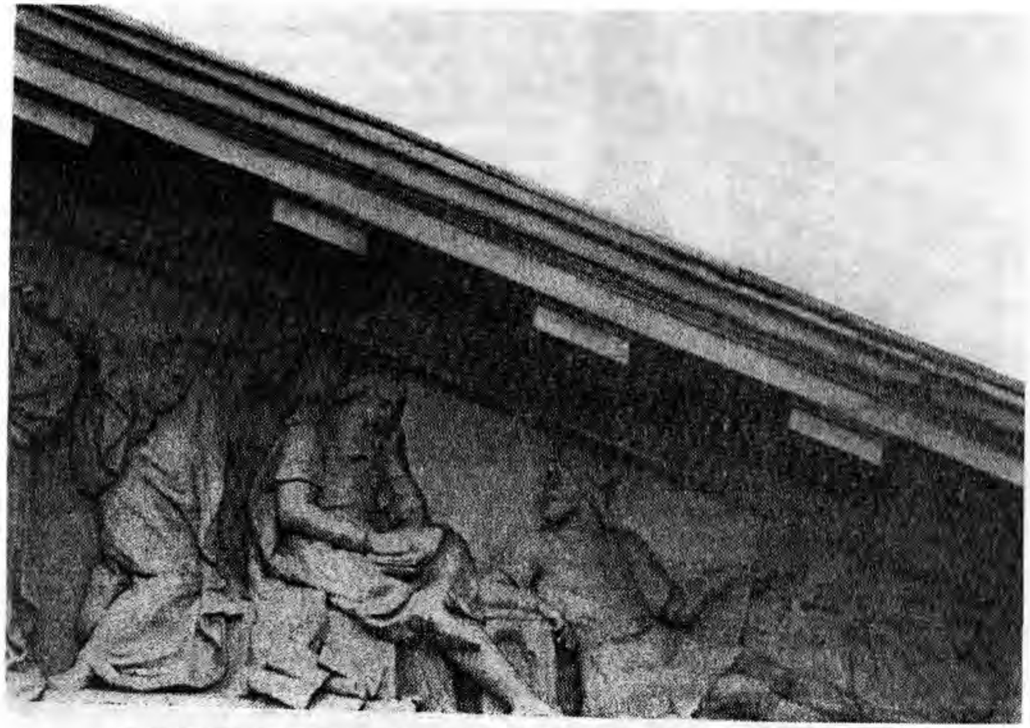
Potrivit afirmaţiilor lui Rudolf Suţu, cunoscutul memorialist ieşean, relieful lui Hegel ar reprezenta o lecţie a medicului francez Ambroise Paré (c. 1509-1590), înfăţişat sub trăsăturile lui Peride, directorul Institutului de Anatomie[27]. O comparaţie între personajul din relief şi o fotografie a lui Peride, confirmă îndată ultima dintre aceste indicaţii[28]. Costumele, aparţinând secolului al XVI-lea,

---

[26] Cu privire la polemica stârnită de concepţia experimentală a lui Vesalius asupra anatomiei umane şi la ostilitatea cu care au fost întâmpinate ideile şi descoperirile sale de adepţii lui Galenus, vezi Robert von Töply, *Geschichte der Medizin*, ed. M. Neuburger şi J. Pagel, II, Jena, 1905, p. 231 ; N. Vătămanu, G. Brătescu, *O istorie a medicinei* (1975), p. 186-190.

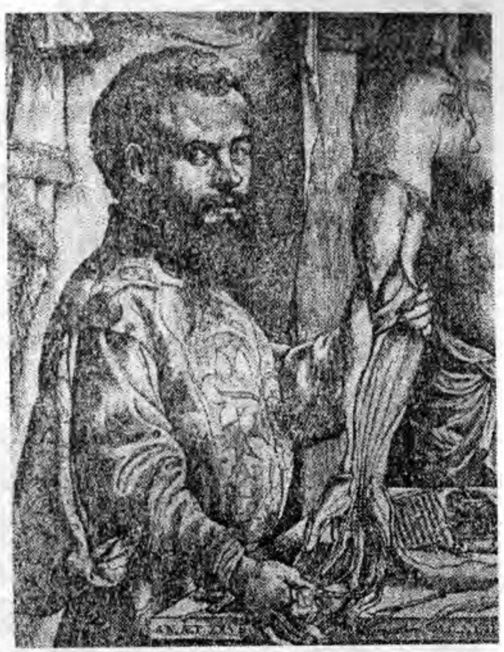
[27] Rudolf Şuţu, *Iaşii de odinioară*, I, Iaşi, 1923, p. 182-183. Afirmaţia că relieful l-ar înfăţişa "pe Ambroise Paré, sub figura d-lui dr. A. Peride (...), făcând o lecţie studenţilor săi", apare şi într-o foaie locală contemporană, *Jurnalul*, I, nr. 225, 11 august 1895. Ulterior, într-un reportaj din atelierul artistului, macheta reliefului va fi însă menţionată ca reprezentând "cea dintâi lecţiune de anatomie din secolul al XVI-lea" (*O vizită la sculptorul Hegel*, în Cronica, II, nr. 375, 13 august 1902).

[28] Vezi fotografia în C. Romanescu, *op. cit.*, 3, p. 64/65 (în articolul de faţă, fig. 12). Gh. Brăileanu, un erudit cunoscător al trecutului ieşean, afirmă că relieful ar reprezenta "disecţia executată de profesorul Toma Ionescu" (*Istoricul Facultăţii de Medicină din Iaşi de la 1890 la 1906* (III), în *Revista medico-chirurgicală*, LXXI, nr. 3, iulie-septembrie 1967, p. 752). Toma Ionescu (1860-1926) a predat însă anatomia la Universitatea din Bucureşti, începând din 1894, iar fizionomia sa nu prezenta nici o asemănare cu aceea a lui Peride. Era fratele lui Take Ionescu, care figurează printre personajele reliefului, de unde evidenta inatdvertenţă.



7 W. Hegel, *Frontonul Institutului de Anatomie*, Detaliu : Grupul din dreapta

ne duc într-adevăr către perioada activităţii lui Paré. Mai plauzibil era însă ca Peride să se fi gândit la Andreas Vesalius (1514-1564), întemeietorul anatomiei descriptive şi deci patronul disciplinei pe care o preda el însuşi. Pagina de titlu a tratatului acestuia, *De humani corporis fabrica libri septem* (Basel, 1543), înfăţişează o lecţie de anatomie. Portretul său, atribuit lui Jan Stephan van Calcar, un elev flamand al lui Tiţian[29], ni-l arată prinzând cu degetele un braţ disecat (Fig. 8)[30]. Frontispiciul cărţii (Fig. 9), atribuit aceluiaşi artist şi considerat "un monument al gravurii veneţiene din secolul al XVI-lea"[31], i-a oferit lui Hegel sugestii în vederea aspectului de epocă al compoziţiei sale. Costumele bărbaţilor, dintre care doi sunt drapaţi în mantii largi, se regăsesc în felurite variante şi în relief. Beretele unora dintre ei o amintesc pe aceea a medicului plasat în stânga grupului central. Printre cei ce asistă la disecţie, frontispiciul înfăţişează şi câţiva călugări, asemenea celor pe care-i întâlnim în grupul din mijloc şi în unghiul stâng al frontonului. Un alt personaj, în fine, reprezentat în gravură cu o mână în şold şi privind spre dreapta, în direcţia mesei de disecţie, reapare în relief întors spre stânga şi întrucâtva modificat, sub înfăţişarea marţialului învăţat ce-l înfruntă pe profesor (Fig. 11). Hegel i-a revăzut vestimentaţia după o planşă din renumita culegere de costume a lui Cesare Vecellio, datând, în prima sa ediţie, din 1590. Un "Rettore de'scolari dello studio di Padova" poartă aici, ca şi cărturarul din relief, mantie cu mâneci foarte lungi şi ample şi ciorap colant descoperit până mai sus de genunchi (Fig. 10)[32]. Este locul să ne amintim că activitatea de profesor a lui Vesalius s-a desfăşurat în cea mai mare parte la Universitatea din Padova, oraş aparţinând în acea perioadă statului veneţian.



8 *Andreas Vesalius*. Gravură după un desen atribuit lui Jan Stephan van Calcar. Ilustraţie la *De humani corporis fabrica libri septem*, 1543.

Suţu ne împărtăşeşte şi alte amănunte privind pe contemporanii portretizaţi cu acest prilej de sculptor. Aflăm din spusele sale că impunătorul antagonist al profesorului de anatomie are fizionomia matematicianului N. Culianu, rector al Universităţii din Iaşi între 1880 şi 1898 (Fig. 15)[33]. Tânărul absorbit de expunerea lui Peride, rezemându-se de masă şi aplecându-se, spre a privi mai bine, peste căpătâiul acesteia, nu este altul, după aceleaşi indicaţii, decât Take Ionescu, ministru al instrucţiunii în aproape întreaga perioadă a executării frontonului (Fig. 14). Introducerea tânărului demnitar în programul compoziţiei a fost evident ulterioară intrării acestuia în minister (27 noiembrie 1891). De aici, poate, relativa stângăcie a atitudinii acestui personaj, adăugat după terminarea primei schiţe modelate. Dincolo de Take Ionescu, în fund, se distinge capul de patriarh al lui Ştefan Emilian, arhitectul clădirii (Fig. 1)[34]. Memorialistul ne mai spune că figura cadavrului de pe masa de disecţie are trăsăturile sculptorului. O fotografie a lui Hegel confirmă şi această neaşteptată precizare (Fig. 2).

În unghiul din stânga al frontonului (Fig. 6), trei personaje şezând, spre deosebire de cele din jurul mesei de disecţie, care sunt toate în picioare, alcătuiesc un grup deosebit. Precum indică accesoriile, un cuptor şi câteva recipiente de felurite forme, ne aflăm într-un laborator. Tânărul din centrul acestui grup măsoară cu compasul un craniu. Este doctorul George Bogdan, titular, din 1891, al catedrei de medicină legală a facultăţii, identificat de asemenea de Suţu (Fig. 13)[35]. Bogdan este întors spre stânga, cu capul uşor înclinat. Peste umărul său priveşte un confrate înfăşurat într-o mantie cu glugă, desigur un călugăr. De partea cealaltă, un alt coleg, şezând pe podea, se arată interesat, de asemenea, de măsurarea craniului.

Unghiul din dreapta, adăpostind un alt grup de trei figuri, are o semnificaţie diferită (Fig. 7). Aici domneşte meditaţia, întrupată într-un bărbat cu o carte pe genunchi, cu fruntea plecată şi mâna stângă dusă la bărbie. Un altul, ridicându-se în spatele său şi întinzând braţul îndărăt, cu o mişcare nu

---

[29] Asupra lui Jan Stephan van Calcar (1499-c. 1546/1550), vezi J. A. F. Orbaan, în Thieme-Becker, V, 1911, p. 376

[30] Portretul lui Vesalius este publicat în *De humani corporis fabrica*, drept frontispiciu la prima parte a expunerii

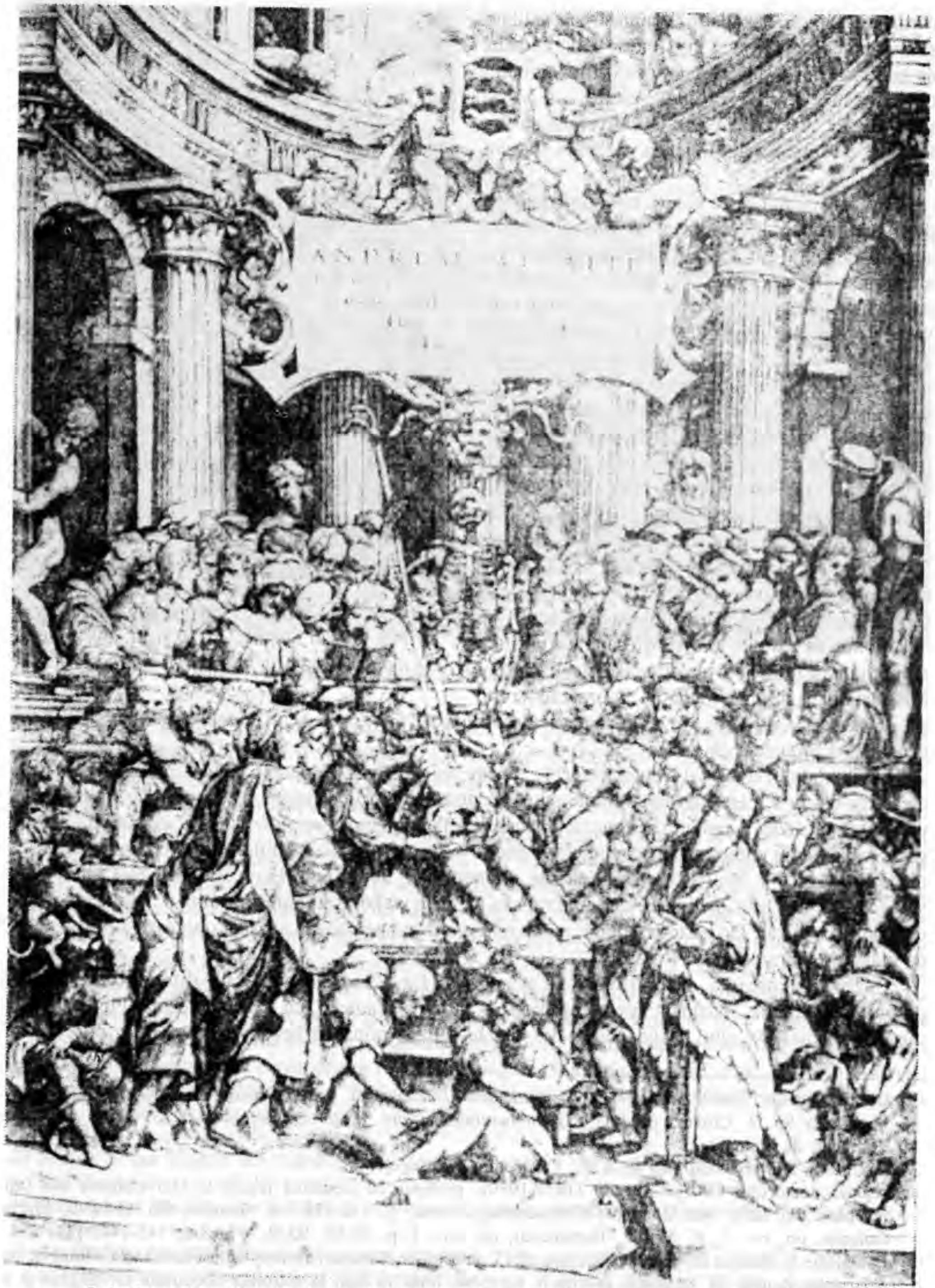
[31] *Ars Medica. Art, Medecine, and the Human Condition,* Philadelphia Museum of Art, 1985, p. 160-161. Vezi şi Matias-Duval, Edouard Cuyer, *Histoire de l'anatomie plastique*, 1898, p. 98-102. Nu am consultat publicaţia : J.B. de C.M. Saunders, Charles D. O'Malley, *The Illustrations from the Works of Andreas Vesalius of Brussels* (1950), reprint, New York, 1973

[32] Cesare Vecellio, *Habiti antichi et moderni, di lutto il mondo*, ed. a 2-a, Veneţia, 1598, p. 121

[33] Fotografia lui N. Culianu (1834-1915), în *Institutele Unite. Secţia de bacalaureat 1894-1895* (B.A.R., Cabinetul de Stampe).

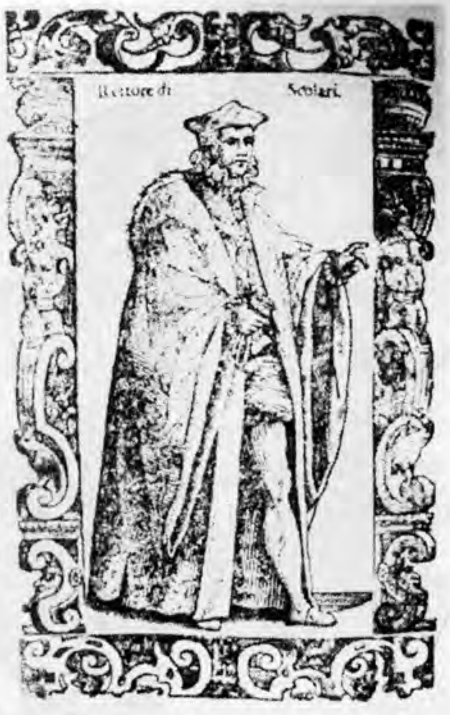
[34] Fotografie Nestor Heck, Iaşi (B.A.R., Cabinetul de Stampe).

[35] Asupra doctorului George Bogdan (1859-1930), profesor de medicină legală la Universitatea din Iaşi începând din 1891, vezi Gheorghe Crăiniceanu, *op. cit.*, p. 133-134 ; V. Gomoiu, Gh. Gomoiu, Maria Gomoiu, *op. cit.*, I, p. 23 ; C. Romanescu, *op. cit.*, I, p. 50-55, 90-91, 97, 106, 143-144, 162, 165. Fotografie în *Senatul României 1900* (B.A.R., Cabinetul de Stampe). În timp ce executarea reliefului de pe frontul Institutului de Anatomie se afla în curs, lua fiinţă în Iaşi, la stăruinţa doctorului G. Bogdan şi a judelui instructor Monastireanu, şi un serviciu de *"mensuraţiune antropometrică"* (*Cronica,* în *Era Nouă*, VI, nr. 274, 1 ianuarie 1895).



9 Andreas Vesalius. *De humani corporis fabrica libri septem*, 1543. Frontispiciu. Gravură după un desen atribuit lui Jan Stephan van Calcar.

îndeajuns de precis definită, îi arată scena disecţiei, la care, cufundat în gânduri, cel dintâi nu pare a lua seama. Spre deosebire de ei, al treilea membru al grupului priveşte spre stânga, încheind astfel compoziţia frontonului. Braţul său stâng este rezemat de o tabletă, dincolo de care distingem, printre diverse reprezentări emblematice, un schelet şi un snop de spice.



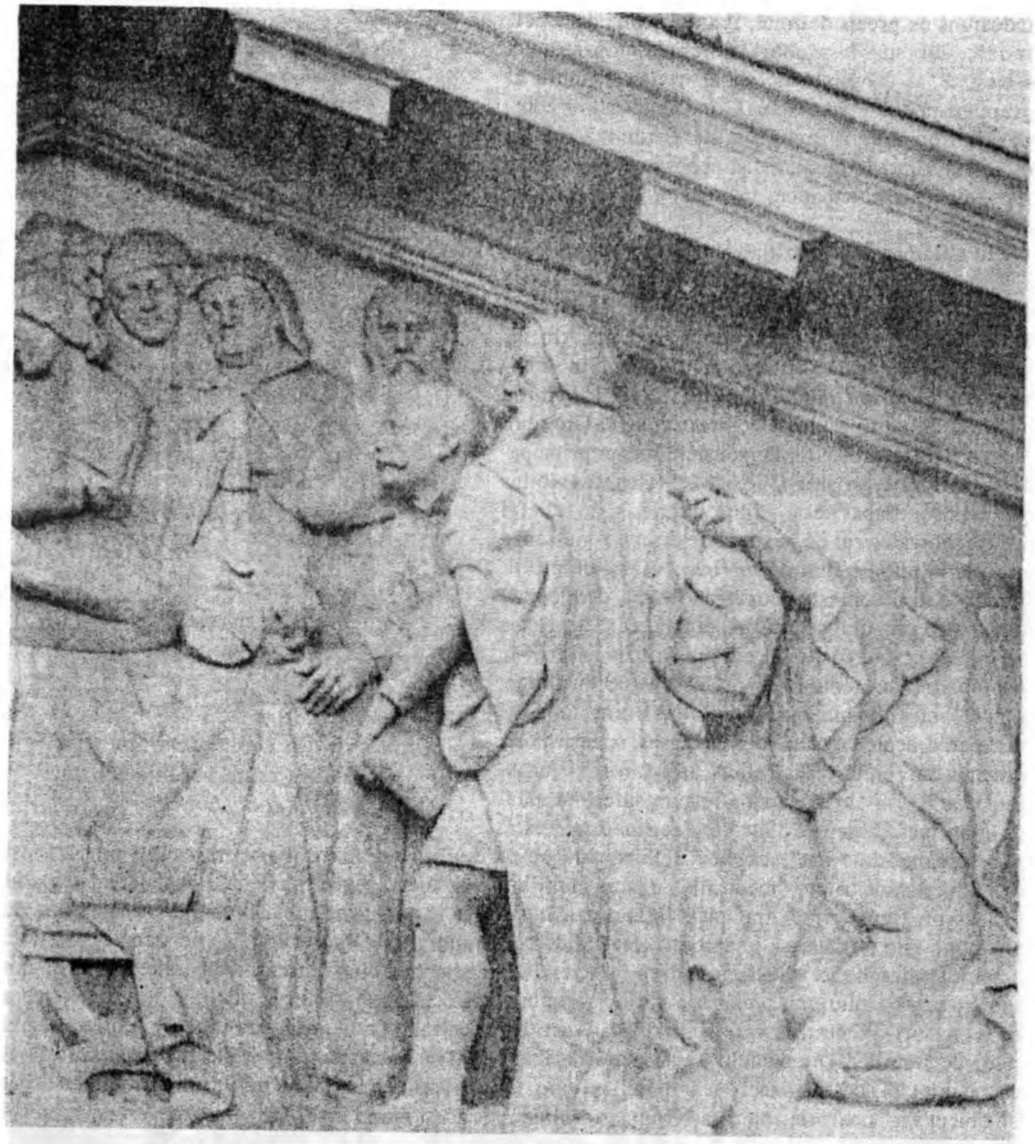
10 *Un rector al Universităţii din Padova.* Gravură din Cesare Vecellio, *Costumi antichi et moderni*, 1598.

Studiindu-şi compoziţia, Hegel şi-a amintit desigur de o scenă reprezentată uneori de reliefurile funerare romane, moartea lui Meleagros. În varianta sa de pe un sarcofag aflat la Roma, în Villa Albani, scena fusese gravată de Pietro Santi Bartoli în *Admiranda romanarum antiquitatum ac veteris sculpturae vestigia*, album însoţit de comentariile lui Giovanni Pietro Bellori (1693)[36]. Personajele scenei principale sunt aici numai şase (Fig. 16). Meleagros, întins pe un pat şi drapat peste mijloc, a devenit, în relieful lui Hegel, cadavrul de pe masa de disecţie. În stânga eroului mitologic sunt doi bărbaţi, văzuţi de profil. Locul celui dintâi este ocupat, la Hegel, de medicul din stânga grupului central. Al doilea, care în vechea legendă este Oineos, tatăl eroului, a fost înlocuit în compoziţia frontonului cu profesorul de anatomie, reprezentat însă într-o atitudine total diferită. Spre dreapta, dincolo de patul lui Meleagros, se înşiruiesc, potrivit interpretării lui Bellori, trei surori ale eroului. Una dintre ele încearcă a-i uşura suferinţa, dându-i un medicament: "Sorores lacrimantes frustra pharmacum admovent", explică Bellori, atribuind gestul uneia dintre tinere întregului grup. Acest detaliu fictiv, de natură "medicală", a putut contribui la asocierea temei tratate de Hegel cu îndepărtatul său izvor figurativ[37]. Atât prin înfăţişare cât şi prin gesturi, tânărul asistent al profesorului de anatomie este o reluare a imaginii celei de a doua fete din grupul "surorilor" de pe sarcofag. De aici a împrumutat Hegel şi alte atitudini caracteristice ale unora dintre personajele sale. Medicul din spatele profesorului, cu o mână la bărbie şi un braţ petrecut peste mijloc, este un reflex al celei de a treia "surori". Cadrul în care se desfăşoară acţiunea centrală a reliefului este întregit şi printr-o altă piesă de mobilier. Din modelul său roman Hegel a reţinut nu numai patul lui Meleagros, dar şi scaunul scund din faţa acestuia, acel "scamnum" pe care, în interpretarea gravată a lui Bartoli, nu vedem decât un obiect vag, poate un colţ de aşternut. În realitate, pe acest scaun sculptorul antic reprezentase coiful

---

[36] Pl. 69: *Meleagri interitus.* De aici relieful avea să fie reprodus în Bernard de Montfaucon, *L'Antiquité Expliquée*, I, 1719, pl. XCVII (cu notiţa de la p. 161-162). Pentru această variantă a compoziţiei, vezi şi Solomon Reinach, *Répertoire des reliefs grecs et romains*, III, 1912, p. 141 ; alte variante aflate în Italia, *ibidem*, p. 34, nr. 3 (în 1902: Florenţa): p. 97, nr. 1 (Ostia); p. 192, nr. 4 (Roma, Museo Capitolino): p. 382, nr. 2 (Vatican) şi în Anglia, *ibidem*, II, p. 536, nr. 1 (Earl of Pembroke).

[37] Potrivit interpretărilor moderne, tânăra de la căpătâiul lui Meleagros, ce pare a fi soţia acestuia, Cleopatra, îi duce la gură nu un medicament, cum îşi imagina Bellori, ci banul pe care, în credinţa celor vechi, sufletele morţilor trebuiau să-l plătească lui Caron, luntraşul Infernului. Cf. Wolfgang Helbig, *Führer durch die öffentlichen Sammlangen klassischer Altertümer in Rom.*, ed. a 3-a, revăzută de W. Amelung, Emil Reisch şi Fritz Weege, I, Leipzig, 1912, p. 472. Pentru mitul lui Meleagros, vezi Ernst Kuhnert, în H.W. Roescher, *Ausführliches Lexikon der greichischen und römischen Mythologie*, II, partea a 2-a, Leipzig, 1894-1897, col. 2 591- 2 622: C. Kerenyi, *The Heroes of the Greeks*, Londra, 1959, p. 113-121.



11 W. Hegel. *N. Culianu în costum venețian din secolul al XVI-lea.*
Detaliu din frontonul Institutului de Anatomie

eroului. Hegel a aşezat aici o trusă cu instrumente de disecţie, accentuând astfel semnificaţia modernă a compoziţiei sale proiectate în trecut.

Unele analogii cu acelaşi model clasic se observă şi în repartizarea elementelor frontonului. Asemenea acestuia, planşa lui Bartoli prezintă trei scene, legate între ele sub raport tematic, nu însă şi prin acţiunile reprezentate. În stânga, Althea gesticulând între două Furii aruncă în foc creanga fatală a cărei ardere a produs, pe căi magice, moartea fiului ei. Urmează scena morţii şi plângerii eroului. În partea dreaptă, şezând întristată, cu spatele întors spre grupul central, e Atalanta, căreia Meleagros voise să-i dăruiască pielea şi capul mistreţului din Calydon, dezlănţuind astfel şirul de

12 Aristide Peride

13 George Bogdan

14 Take Ionescu

15 N. Culianu

întâmplări tragice ce au dus la moartea lui. Medicul meditativ din unghiul drept al frontonului evocă imaginea Atalantei, atât prin atitudine cât şi prin modul în care este aşezat în cadrul decoraţiei sculptate, cu spatele spre grupul din mijloc.

Se cuvine să relevăm însă şi o deosebire esenţială. În scena morţii lui Meleagros, personajele ce înconjoară patul eroului îşi exprimă durerea prin gesturi şi atitudini de o convingătoare forţă emotivă. Prin acest element, mai ales, a înrâurit vechea compoziţie arta modernă, începând din Renaştere[38]. La sfârşitul secolului al XVIII-lea, David era sfătuit să recurgă la acelaşi izvor în reprezentarea durerii discipolilor din tabloul *Moartea lui Socrate*[39]. Medicii din scena centrală a frontonului ieşean nu se arată însă mişcaţi de sfârşitul omului întins dinaintea lor, ci urmăresc demonstraţia profesorului, strânşi laolaltă de preocupările lor comune.

Epoca pozitivistă a reprezentat deseori în pictură laboratoare şi clinici. Tabloul *O lecţie a lui Claude Bernard la Collège de France* (1889), pictat de Léon Lhermitte spre a fi aşezat în laboratorul de fiziologie al Sorbonei[40], este o imagine caracteristică pentru spiritul acelei perioade. La rândul său, Peride a comandat, pentru amfiteatrul institutului său, şi un tablou reprezentând *Un examen de anatomie*. Un obscur pictor parizian, Louis Coquelet-Mereau, l-a înfăţişat astfel trecându-şi examenul la Facultatea de Medicină din Paris, dinaintea profesorilor săi Sappey şi Poirier[41]. La cererea lui Peride, pictorul i-a portretizat, printre personajele tabloului, pe cei doi demnitari pe care-i întâlnim si în compoziţia sculptată a lui Hegel, pe rectorul N. Culianu, privind cu braţele încrucişate din dreptul unei ferestre, şi pe Take Ionescu, şezând lângă masa de disecţie şi luând studios note. Sub vasta pânză, cu figuri uscate şi schematice, de o precizie fotografică, întemeietorul institutului ieşean şi-a ţinut multă vreme cursul (11-12) (Fig. 19).

"Lecţia de anatomie" era o temă cu depărtate origini în Renaşterea timpurie[42], dar dezvoltată îndeosebi în secolul al XVII-lea, când Rembrandt a ilustrat-o prin două tablouri celebre[43]. Relieful lui Hegel este însă independent de aceste precedente tematice. Sculptorul a căutat puncte de sprijin ale concepţiei sale într-un relief roman şi nu în arta Barocului, care ar fi cerut un alt tip de imaginaţie vizuală decât al său. Transpunând subiectul într-o epocă eroică a studiilor anatomice, de fapt în aceea a genezei lor moderne, artistul i-a dat o semnificaţie generală şi exemplară. În acelaşi spirit a fost ales şi stilul clădirii institutului, cu faţada sa neogreacă, de templu al ştiinţei. Iniţiatorii construcţiei, par a-şi fi concentrat însă atenţia asupra reliefului ca atare, neţinând îndeajuns seama de efectul de ansamblu al faţadei pe care urma să o împodobească. Spre a face loc personajelor lui Hegel, arhitecţii ministerului au schimbat astfel proporţiile frontonului, înălţându-l[44]. Modificarea operată în planurile lui Ştefan Emilian a fost întâmpinată de acesta printr-un legitim dar zadarnic protest:

"Îmi permit a observa că frontispiţul de pe risalitul din mijloc e de tot prea colosal de nalt şi de greoiu. El este de 2/3 a înălţimei coloanelor, şi grupul de figuri din acel frontispiţ (este) aproape de mărimea naturală. Astfeliu frontispiţul pe un edificiu de un etaj, numai parter, apare enorm şi greoiu. Regula arhitectonică armonioasă cere ca înălţimea frontispiţului să fie de 1/7 cel mult 1/6 parte din lăţimea totală a cornicelui orizontal. La Institutul anatomic, în planul modificat, abia este de 1/4 şi jumătate"[45].

Mai puţin auster decât acela al clădirii, stilul reliefului îmbină un clasicism atenuat cu romantismul arheologic propriu lui Hegel. În Parisul anilor săi de formaţie[46], arta reconstituirii istorice, cultivată deseori de sculptori ce trecuseră prin atelierul lui Francois Rude, atinsese un nivel apreciabil[47]. Discipol el însuşi al lui Paul Cabet, unul dintre elevii cei mai apropiaţi ai lui Rude[48], Hegel se înscrie în acest curent. Însuşirile sale de maestru al ilustraţiei statuare, care-i aduseseră, prin monumentul lui Miron Costin (1888), o atât de largă recunoaştere[49], se vădesc aici în forme multiple: costume studiate minuţios, stări sufleteşti diferenţiate, de la meditaţie şi interiorizare la manifestarea deschisă a unor puternice convingeri, virtuozitate rareori dezminţită în reprezentarea formei anatomice[50], o întreagă galerie de portrete. Relieful poate fi privit de altfel şi ca un mare portret de grup, înfăţişând reprezentanţi ai unei generaţii de intelectuali. Cel mai viu dintre protagoniştii compoziţiei este fără îndoială cel care, prin trăsăturile sale, s-a dovedit a fi un portret al rectorului N. Culianu, înveşmântat de sculptor în costum veneţian (Fig. 11). Caracterul prea evident desprins din contemporaneitate al unor capete (Peride, Take Ionescu) distonează însă cu momentul istoric în care sunt reprezentaţi aceşti iniţiaţi ai ştiinţei anatomice.

Sculptorul a căutat şi în mare măsură a reuşit să afle soluţii fireşti pentru înscrierea figurilor sale în spaţiul triunghiular al frontonului. Unghiurile laterale ale acestuia se termină fiecare cu câte un personaj şezând cu picioarele întinse spre extremitatea compoziţiei şi cu privirea întoarsă spre centru. Câte o figură intermediară face legătura, de ambele părţi, între marele grup central şi episoadele marginale ce-l întregesc. Dacă în grupurile laterale linia capetelor este determinată de înclinarea cornişelor oblice, în cel din mijloc, între tânărul asistent, situat aproape de axul frontonului, profesorul din stânga şi antagonistul acestuia, din dreapta, se formează un triunghi marcând centrul de interes al

---

[38] Un relief atribuit lui Giuliano da Sangallo, decorând monumentul funerar al lui Francesco Sasetti (c. 1485; Florenţa, S. Trinita), reia reprezentarea morţii lui Meleagros de pe un sarcofag roman. Vezi Frida Schottmüller, *Zwei Grabmäler der Renaissance und ihre antiken Vorbildern*, în *Repertorium für Kunstwissenschaft, XXV, 1902*, p. 406-408; Erwin Panofsky, *Grabplostik. Vier Vorlesungen über ihren Bedeutungswandel van Alt-Ägypten bis Bernini*, Köln, 1964, p. 80, repr. p. 313; Charles Seymour Jr., *Sculpture in Italy 1400-1500*, Harmondsworth, 1966, p. 210-211, 251, n. 15.

[39] Cf. E. Bonnardet, *Comment un oratorien vint en aide à un grand peintre*, în Gazétte des Beaux-Arts, mai-iunie 1938 p. 311; vezi şi Benjamin Rowland, *The Classical Tradition in Western Art*, Cambridge, Mass., 1963, p. 299-300. David fusese sfătuit de oratorianul Jean Félicissime Adry ca, în reprezentarea scenei, să recurgă la relieful roman reprodus în culegerea lui Montfaucon, menţionată mai sus (nota 36). Tabloul, aflat la Metropolitan Museum (Charles Sterling, *A Catalogue of French Paintings, XV-XVIII Centuries, Cambridge, Mass, 1955, p. 192-196*), dovedeşte însă că pictorul nu a urmat sugestia lui Adry, compoziţia sa fiind independentă de aceea a reliefului. Vezi, în această privinţă, Ch. P(icart), în *Revue archeologique*, XII, vol. II, 1938, p. 112.

[40] Asupra lui Léon-Auguste Lhermitte (1844-1925) vezi Thieme-Becker, XXXII, 1929, p. 178.

[41] Pânză 4 x 6 m, semnat şi datat dr. jos: *I. Coquelet-Mercau, 1895*. Tabloul este aşezat în vechiul amfiteatru al Institutului de Anatomie din Iaşi. Asupra artistului, care a studiat cu Isidore Pils, H. Lehmann şi J.P. Laurens, vezi Thieme-Becker, VII, 1912, p. 382. Profesorul lui Aristide Peride, Marie-Philibert Sappey (1810-1896), care trăia la data terminării tabloului, este autorul unui tratat de anatomie descriptivă (1847-1863). Date asupra activităţii sale în G. Vapereau, *Dictionnaire universel des contemporains. ed. a 6-a, 1893, p. 1399-1400.* Mulţumim d-lui prof. dr. Ioan Iancu, de la Institutul de Medicină şi Farmacie din Iaşi, pentru precizările pe care ni le-a comunicat cu privire la subiectul acestei pânze. Dl. Victor Macarie, de la Cabinetul de Ştiinţe Sociale al aceluiaşi institut, ne-a trimis clişeul tabloului, precum şi fotografia reprodusă în fig. 17. Îl rugăm de asemenea să primească mulţumirile noastre.

[42] O gravură în lemn din 1493, reprezentând o disecţie efectuată într-o universitate, în timp ce, de pe catedră, profesorul îşi expune lecţia de anatomie, a fost adăugată în reeditarea cărţii lui Johannes de Ketham, *Fasciculus Medicinae*, apărută în acelaşi an. Cf. *Ars Medica*, 1985, pl. 2 şi p. 154. Vezi şi Kurt Karl Eberleim, *Das Anatomie-Bild*, în O. Schmitt, *Reallexikon zur deutschen Kunstgeschichte*, I, 1937, col. 674-675.

[43] Cele două "Lecţii de anatomie" pictate de Rembrandt, a doctorului Tulp din 1632 (Haga, Mauritshuis) şi a doctorului Joan Deyman, din 1656 (Amsterdam, Rijksmuseum) au prilejuit studii iconografice speciale, pentru care vezi Jan Bialostocki, *Stil und Ikonographie*, Dresda, 1966, p. 153-154. Cf. şi C. Vosmaer, *Les "leçons d'anatomie"dans la peinture hollandaise*, în *L'art*, III, t. II (t. IX al colecţiei), p. 73-77, 108-113; Alois Riegel, *Das Holländische Gruppenporträt*, Viera, 1931, p. 131-134, 169-171, 181-186, 280-283.

[44] Dimensiunile spaţiului pe care urma să se desfăşoare decoraţia sculptată (vezi nota 25) au fost consemnate de Hegel în 1892, intr-o schiţă pe care o reproducem mai departe, fig. 18.

[45] Raportul arhitectului către minister din 26 decembrie 1890. Arh. St. Buc., Fond Minist. Instr., dos. 732/1890 (h), f. 15.

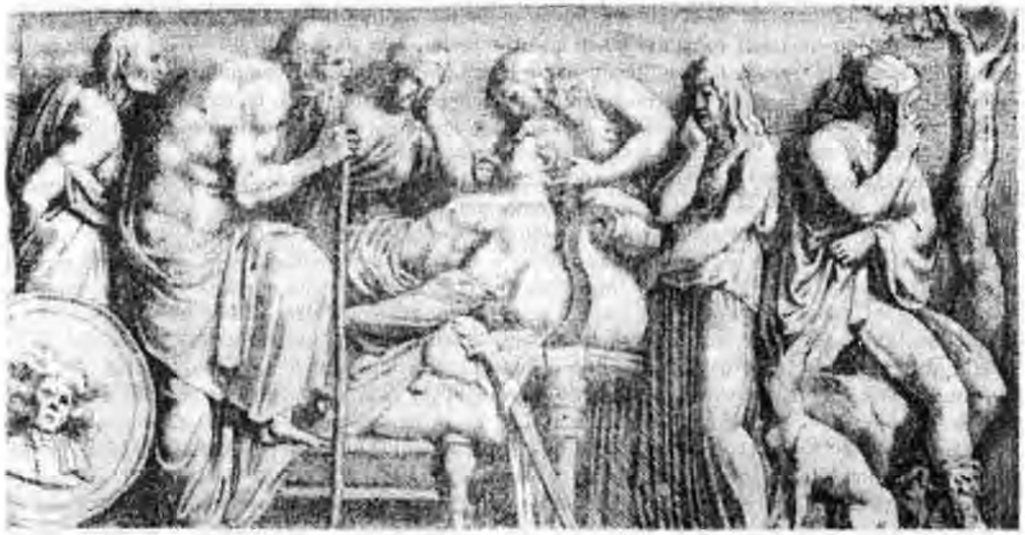
[46] Sculptorul a expus la Salonul din Paris începând din 1875.

[47] Luc-Benoist, *La sculpture française*, 1945, p. 240-241.

[48] Cf. L. de Fourcaud, *François Rude*, în *Gazette des Beaux-Arts*, martie 1891, p. 216-220.

[49] Pentru entuziasmul deşteptat printre contemporani de această operă, vezi Remus Niculescu, *Statuia lui Gheorghe Asachi de Ion Georgescu*, în SCIA, seria *Artă plastică*, XXVII, 1980, p. 63.

[50] Hegel nu a izbutit întotdeauna să dea figurilor sale atitudini fireşti. Pe lângă exemplele amintite, menţionăm bărbatul şezând din unghiul stâng al frontonului, cu capul răsucit spre dreapta.



16 Pietro Santio Bartoli. *Moartea lui Meleagros*. Gravură după un relief roman (sec. II e.n.). Din *Admirada romanarum ae veleris antiquitatum vestigia*, 1963.

scenei, deasupra cadavrului de pe masa de disecţie. Compoziţia grupului din mijloc este de tip pictural, în contrast cu linia clasică a edificiului şi chiar cu aceea a unghiurilor laterale ale frontonului. Figurile sale sunt distribuite în trei planuri, un relief accentuat pentru cele două personaje principale, unul intermediar pentru tânărul asistent şi masa de disecţie, şi unul foarte retras pentru figurile mai puţin individualizate din fund. Acestea din urmă sunt uşor înălţate faţă de cele din primul plan, sculptorul părând a recurge aici la ficţiunea unui amfiteatru, ale cărui trepte ar coborî către locul disecţiei. Planul intermediar, în care se situează tânărul asistent din mijlocul grupului central, medicul măsurând un craniu, din unghiul stâng al frontonului, precum şi bătrânul citind, din cel drept, alcătuieşte acordul de bază al întregii compoziţii. Dincolo de contrastele sale interioare, decoraţia frontonului ni se prezintă astfel unitară, străbătută de senina melancolie a reliefurilor funerare romane, undă lirică înconjurând severa imagine a morţii ca izvor de cunoaştere şi confruntarea dintre cei doi învăţaţi.

În această reprezentare istoristă a unui subiect prin excelenţă modern, Hegel, care în scurtă vreme avea să devină profesorul lui Brâncuşi, ilustrul autor al *Ecorşeului* din 1903[51], a exprimat desigur şi propriul său interes pentru studiul anatomiei. Disciplina se bucura de altfel, şi în mediul său de acasă, de o anume tradiţie, întrucât tatăl său, sculptorul Constantin Hegel, a publicat un manual de anatomie artistică[52]. Însă frontonul Institutului de Anatomie reflectă mai cu seamă o îndelungată tradiţie locală, raţionalistă şi pozitivă, aceea a Academiei Domneşti, a cursurilor iniţiate de Gheorghe Asachi şi a Societăţii de medici şi naturalişti, una dintre gloriile spirituale ale Iaşilor[53].

---

[51] Pentru istoricul operei vezi Barbu Brezianu, *Brâncuşi în România*, ed. a 2-a, 1976, p. 72-76.

[52] Asupra lui Constantin Hegel (1799-1876), fost profesor de sculptură şi desen decorativ la Şcoala de Arte Frumoase din Varşovia, vezi Andrzey Risckiewicz, în *Polski slownik biografiezny*, IX, 3, fasc. 42, Wroclaw, Varşovia, Cracovia, 1961, p. 336-337.

[53] Vezi Dan Bădăreu, *O sută de ani de naturalism în România*, Iaşi, 1930, p. 1-71. Doi dintre principalii protagonişti ai reliefului, doctorii Peride şi Bogdan, erau membri ai acestei societăţi, al cărei buletin era condus de ultimul dintre ei, începând din 1888.

DOCUMENTE

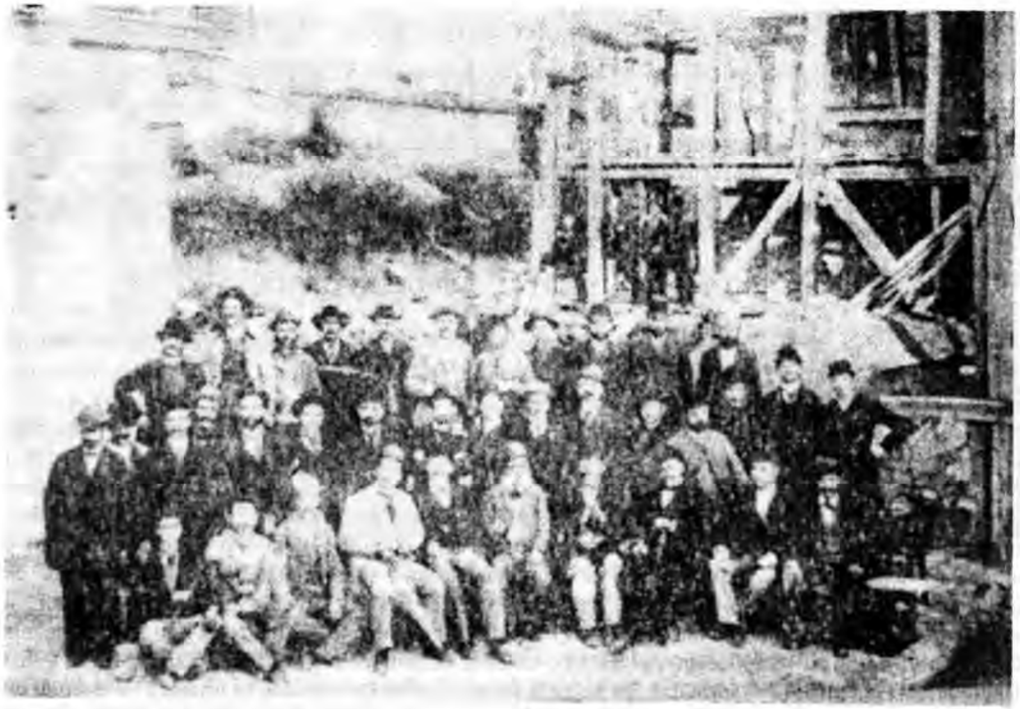
Actele privitoare la construirea Institutului de Anatomie din Iaşi şi la executarea operelor de sculptură şi pictură ce-l împodobesc se păstrează în parte la Arhivele Statului din Bucureşti, Fond Ministerul Instrucţiunii, dos. 732/1890 (a-h). Cităm în continuare numai fascicolele acestui dosar, indicate prin litere.

I. CLĂDIREA INSTITUTULUI DE ANATOMIE

Hotărârea de a se construi la Iaşi o clădire specială pentru studiile de anatomie a fost determinată de condiţiile necorespunzătoare în care funcţiona aici sala de disecţie din localul Facultăţii de Medicină. În mai 1890, autorităţile comunale închiseseră acea sală, ce primejduia sănătatea oraşului (a, f, 4, 7, 11). Decanul facultăţii, Eugen Rizu, desemnă pe Ştefan Emilian pentru a studia, împreună cu profesorul de anatomie Aristide Peride, o eventuală reamenajare a vechii săli. Curând însă atât arhitectul cât şi medicii se convinseră că orice îmbunătăţire a localului existent era cu neputinţă. Decanul însărcină astfel pe Emilian "cu facerea planurilor şi devizului unui local de disecţiune, care să serve în acelaşi timp şi pentru exerciţiile de medicină operatorie". La 1 iulie planurile lucrate, precizează Rizu, într-o adresă către Ministerul Instrucţiunii, "sub continua noastră supraveghere şi a d-lui profesor de anatomie", erau gata (f, f.2). Emilian le modificase în trei rânduri, precum aflăm dintr-un raport al său, după indicaţiile domnilor doctori Rizu şi Peride" (ibidem, f.4). Urmă, la 24 august, semnarea contractului pe care-l reproducem mai jos (1). Ulterior ministerul ceru din nou planurile spre a mai face "oarecari modificări", între care pe aceea a dimensiunilor frontonului ce urma să fie decorat cu relieful executat de Wladislae Hegel (h, f. 15-16; vezi şi articolul de faţă p. 69).

Clădirea era în cea mai mare parte terminată la 1 noiembrie 1894, când arhitectul o dădu în primire lui Peride spre a-şi începe cursul (f, f. 19). Acum apăru în presă şi o descriere amănunţită a interioarelor (Institutul anatomic, în Evenimentul, II, nr. 509, 1 noiembrie 1894). Unele lucrări de finisaj vor mai fi efectuate totuşi în anul următor. Procesul-verbal de recepţie provizorie fu semnat la 3 iulie 1895, de arhitecţii Grigore Cerkez şi G. Sterian, precum şi de inginerul M. Romniceanu (c, f.3). Însă chiar din 1896, după ce Hegel terminase şi decoraţia sculptată a frontonului, se făcu simţită necesitatea unor reparaţii de detaliu, supravegheate de minister. Autoritatea exercitată de Emilian asupra şantierului încetase, arhitectul considerându-se acum căzut în "dizgraţie" (scrisoarea sa către minister din 25 octombrie 1896, g, f.36). El va urmări totuşi cu ochi critic lucrările executate în continuare. Înlocuirea unor console, pe care o socotea nejustificată, îl aducea astfel să scrie că "edificiul este batjocorit" (ibidem, f. 18 : 26 septembrie).

Un fapt cu mult mai grav surveni în 1898, când se exprimară temeri cu privire la soliditatea celor şase coloane ce susţineau frontonul, care în consecinţă fură dublate cu stâlpi de lemn (telegrama lui Peride către minister, 26 august 1898, g, f.135; *Evenimentul*, VI, nr. 1703, 20 decembrie 1898). Emilian contestă în orice caz că ar fi existat vreun risc de năruire: "Domnule ministru, scria bătrânul arhitect la 11 ianuarie 1899, vă rog, vă conjur, nu faceţi nici un pas mai departe în această lucrare, până nu veţi binevoi a chiama alte persoane decât (cele) care au mai fost şi au declarat pericolul" (h, f.72). Hotărârea ministrului Spiru Haret a rămas însă nestrămutată. La cererea lui Peride, arhitectul N. C. Mihăilescu întocmi "devizul necesar pentru refacerea columnelor şi scărilor" (g, f. 162). La 11 august se ţinu licitaţia pentru darea în antrepriză a noii lucrări, fapt anunţat şi de presa ieşeană (g, f. 160). Între timp, la 17 noiembrie, Emilian murea (*Evenimentul*, VII, nr. 1962, 18 noiembrie 1899). În lunile următoare, N. C. Mihăilescu execută înlocuirea scării şi a celor şase coloane (calculul de rezistenţă, 25 august 1899, g. F. 181; planurile, ibid., f. 166; raport anunţând terminarea lucrării, 8 iulie 1900, ibid., f. 200).



1
Contract

Între Ministerul Cultelor şi al Instrucţiunii Publice de o parte şi d-nu(l) Ştefan Emilian, arhitect locuind în Iaşi, strada Vovedenia nr. 4, despărţirea III-a, de altă parte, s-a încheiat următorul contract, în vederea elaborării planurilor necesare pentru construcţiunea Institutului de Anatomie din Iaşi.

1. D-nu(l) arhitect Ştefan Emilian se obligă a elabora proiectul complet pentru construirea numitului local şi anume :

a. Proiectul complet al clădirei.
b. Proiectul încălzirei, ventilaţiei, refrigeraţiei şi celorlalte instalaţiuni.
c. Devisul şi ante-măsurătoarea lucrărilor.
d. Caietul de sarcini şi un memoriu esplicativ.
e. A priveghia construcţiunea edificiului.

2 D-nu(l) arhitect Ştefan Emilian se obligă a da toate planurile şi detaliile necesare pentru a lămuri pe deplin proiectul, atât ca distribuţie cât şi ca estetică, pe scara de 0^{m}, 01 pe metru pentru planuri cel puţin, de 0^{m}. 02 pe metru pentru faţade şi secţiuni şi de 0^{m}, 05 pentru tetalii.

3 Proiectul se va elabora pe baza programului făcut în înţelegere cu d-nu(l) decan al Facultăţii de Medicină din Iaşi şi aprobat de minister.

4 Ministerul Cultelor şi al Instrucţiunii Publice va plăti d-lui arhitect Ştefan Emilian pentru elaborarea planurilor, 1,5% din fondul devisului, în două rate, şi anume 0,75% din suma totală a lucrărilor la aprobarea schiţei, iar restul la predarea proiectului definitiv.

Asemenea ministerul va răspunde 1,70% pentru esecutarea şi direcţiunea lucrărilor acelei clădiri, în două rate de câte 85% fiecare şi anume : una după terminarea de roşu a clădirei şi a doua la recepţia provisorie a clădirei.

5 Plata se va face pe baza estimării definitive, ce se va face la terminarea deplină a lucrărei.
Bucureşti, în 24 august 1890

Ministru, *Th. Rosetti*
Arhitect, *Ştef. Emilian*

Dos. h, f. 10.

II. FRONTONUL INSTITUTULUI DE ANATOMIE

2
Contract

Entre le Doyen de la Faculté de Médecine de Jassy, représentant le Ministère des Cultes et de l'Instruction Publique par délégation spéciale n^{0} 6961 série B en date du 28 novembre 1890, et Monsieur Stanislas Hégel, domicilié à Paris, 26 Passage des Favorites[54], faisant élection de domicile à Bucarest, Ecole Nationale des Arts et Métiers[55], il a été convenu ce qui suit :

1 Moi, Stanislas Hégel, artiste statuaire, je m'oblige à exécuter en pierre, pour le Ministère des Cultes et de l'Instruction Publique, le bas-relief du fronton de l'Institut Anatomique de Jassy, d'après l'esquisse préparatoire présentée par moi et acceptée par Monsieur le Doyen de la Faculté de Médecine de Jassy, représentant une leçon d'anatomie.

2 Le bas-relief aura les dimensions exactes du fronton qui m'ont été données par le service de l'architecture du Ministère et correspondant en tout au projet du Palais de l'Institut[56].

3 Je m'engage à terminer le travail dans le délai de trois mois à partir du jour où l'on me remettra le fronton terminé comme maçonnerie de pierre[57].

4 Je m'engage à exécuter le travail avec beaucoup de soins.

5 Le Ministère des Cultes et de l'Instruction Publique s'oblige à me payer la somme totale de 10 000 lei (dix mille) pour le travail complètement terminé.

6 Cette somme de dix mille lei sera payée de la manière suivante :

a) 3 000 lei (trois mille) à la signature du présent contract.

b) 3 000 lei (trois mille) lorsque j'aurai présenté la maquette en plâtre, au quart d'exécution et que cette maquette aura été approuvée par le Ministère des Cultes et de l'Instruction Publique[58].

c) Et les 4 000 lei (quatre mille) qui restent, à l'achèvement complet du bas-relief.

7 Le bas-relief aura besoin d'une épaisseur de pierre (en queue) de 0^{m} 50 au moins, que le ministère se charge de me procurer.

8 Le bas-relief sera exécuté sur la pierre mise en oeuvre[59]. La pierre sera du calcaire d'Albeşti[60].

---

54 Sculptorul va fi împământenit în 1982. Arh. St. Buc., Fond Senatul României, dos. 4288/1891-1892, f. 14

55 În urma încheierii unui contract, Hegel începuse să predea cursul de sculptură şi desen ornamental la Şcoala de Arte şi Meserii. Cf. *Familia*, XXVI, nr. 46, 18/30 noiembrie 1890, p. 554.

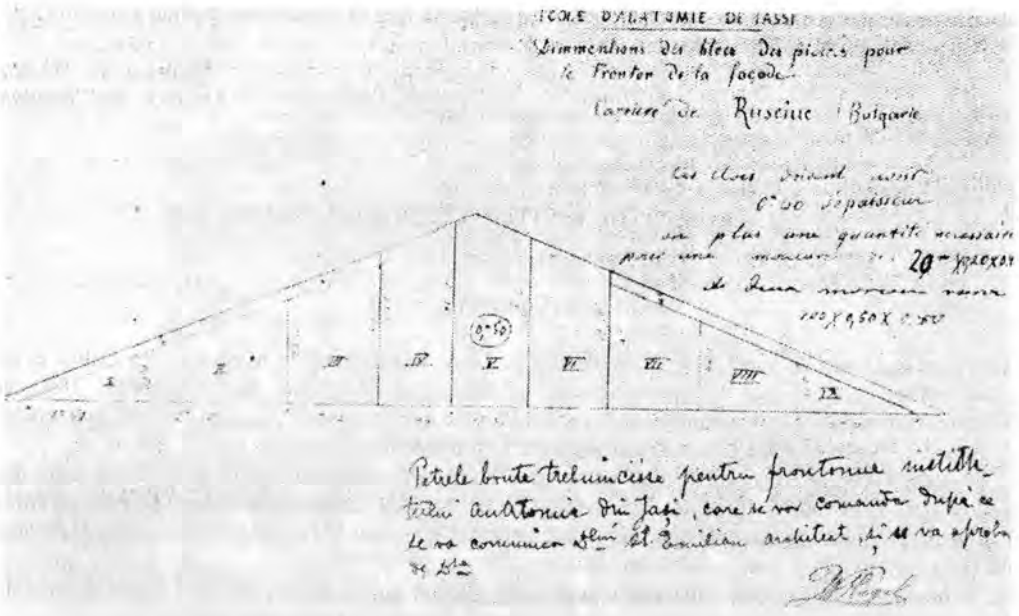
56 Dimensiunile frontonului, stabilite în proiectul iniţial, fuseseră modificate de minister, probabil la cererea sculptorului. Vezi memoriul înaintat de arhitect la 26 decembrie 1890, curând după încheierea acestui contract (h, f. 15; în articolul de faţă, p. 69 şi nota 45).

57 Frontonul va fi terminat la aproape doi ani după darea în folosinţă a edificiului. Vezi scrisoare sculptorului către minister din 9 august 1896. (9)

58 Modelul definitiv al frontonului va fi prezentat la 9 iulie 1893 (5)

59 În 1893, Ştefan Emilian va propune ca blocurile de piatră destinate frontonului să fie degrosate înainte de a fi suite la locul lor (6). Mai târziu, în memoriul său din 11 ianuarie 1899, contestând utilitatea înlocuirii coloanelor, arhitectul va scrie totuşi : "Dacă nu au suferit coloanele schimbare acum 4-5 ani, când a fost cutremurul acela considerabil, pe când petrile pentru barelieful din frontispiţ erau întregi, nesculptate, şi de două ori mai grele decât astăzi, când prin sculptura bareliefului au devenit numai pe jumătate de grele, apoi cum se poate să ameninţe dărâmare."(h, f. 72). Întreaga operaţie a cioplirii reliefului a fost efectuată deci de pe schele, pe blocurile reunite în fronton.

60 Sculptorul va opta ulterior pentru piatra de Rusciuc (3,4)


ECOLE D'ANATOMIE DE JASSY
Dimmentions des bloc des pièces pour le Fronton de la façade.
Carrière de Rusciuc Bulgarie
Les blocs doivent avoir 0m 60 d'épaisseur en plus une quantité nécessaire pour une moulure de 20m
1,00 x 0,50 x 0,80
0m50
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX

Petrele brute trebuincioase pentru frontonul institutului anatomic din Iaşi, care se vor comanda după ce se va comunica D-lui St. Emilian architect, şi se va aproba de D-sa

W. Hegel

Fait à Jassy, en double exemplaire.
Ce 5/17 décembre 1890.
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Jassy,

Dr. Rizu
W. Hégel

Dos. e, f. 23.

3

Domnule ministru!

Am onoarea de a vă informa că, fiind însărcinat cu esecutarea frontonului Şcoalei de Anatomie din Iaşi, şi a găsi în acelaşi timp şi piatra care ar conveni mai bine spre acest scop, după dorinţa comisiunii am procedat la alegerea pietrei şi, în urma unei cercetări, am găsit că piatra care ar fi cea mai bună şi cea mai convenabilă ar fi piatra de Rusciuc (de Bulgaria).

Primiţi etc.
2/14 iulie 1892

W. Hégel

Dos. e, f. 12.

4

13 octombrie 1892

Domnule ministru,

Conform invitărei ce mi-aţi făcut cu n^0 54/92 am onoare a vă alătura o schiţă în care sunt indicate toate piesele de peatră trebuincioase pentru frontonul Institutului de Anatomie din Iaşi, cu dimensiunile lor[61]. Aceste petre sunt socotite mai groase şi pentru aşezarea lor la loc voi da dimensiunile precise. Afară de aceste 9 bucăţi mai trebuesc încă 20 m. l(iniari) de petre de 0,20/0,40 şi diverse lungimi, precum şi 2 bucăţi de 1,00/0,50/0,80 ca rezerve.

În ce priveşte calitatea, ea trebuie să fie de cea mai curată şi uniformă structură, fără vine şi fără a fi pestriţată. Cariera cea mai recomandabilă este cea de la Rusciuc, de unde s-a luat şi petrele trebuincioase la clădirea Bancei Naţionale.

Binevoiţi etc.

W. Hégel

Dos. e, f.17.

5

Bucureşti, 9 iulie 1893

Domnule ministru!

Terminând modelul de fronton destinat pentru Şcoala de Anatomie din Iaşi[62], cu a cărui comandă aţi binevoit a mă însărcina să-l confecţionez, am onoarea a vă ruga, domnule ministru, ca să binevoiţi a dispune să mi se pună la dispoziţie suma de trei mii lei (3 000), conform convenţiunii ce am cu acest onorabil minister.

Primiţi etc.

W. Hégel

Dos. f., f. 64.

6

Iaşi, 10 august 1893

Domnule ministru!

Fiind lucrările zidirei Institutului Anatomic atât de înaintate, încât să se înceapă a se rădica pietrele cioplite şi necioplite în frontispiciul zidirei, am chibzuit că pietrele din Rusciuc, menite pentru tabloul relief să nu se ridice brute după cum au sosit prin carieră, ci să se mai uşureze prin sculptarea provisorie din gros a figurilor tabloului.

Spre acest finit este neevitabil ca să vină dl. Hegel pentru a combina pietrele, care-şi la locul lor şi a sculpta deja de jos contururile figurelor din gros.

Drept aceea, vă rog, domnule ministru, cu cuvenitul respect, să binevoiţi a invita pre dl. Hegel, ca să vină imediat la Iaşi, pentru acest scop.

Totodată am onoarea a vă recomanda la această lucrare pre dl. sculptor Tronescu, fost elev al Şcoalei de Artele Frumoase de aici şi elev al şcoalei de sculptură din Roma, care sculptor, prin operile sale ce se află în prezent în Şcoala Artelor Frumoase de aici, a dat probe prea îndestulătoare în arta sa, că să lucreze sub conducerea d-lui hegel.

Prin aceasta cred că pe de o parte s-ar procura s-ar procura d-lui tronescu subsistenţa necesară care îi lipseşte cu totul[63], car pe de altă parte ar înlesni foarte mult grăbirea acestor lucrări.

Cu venirea d-lui Hegel aici, d-sa se va putea încredinţa despre talentul acestui sculptor, văzând operile sale deja esecutate.

---

[61] Vezi Fig. 18.

[62] Era acea "maquette en plâtre" pe care Hegel se obligase prin contract să o prezinte spre aprobare ministrului, înainte de a trece la cioplirea în material definitiv. (2). Această lucrare de mari dimensiuni ("un quart de l'exécution", prevedea contractul) putea fi văzută încă, în atelierul sculptorului, câţiva ani mai târziu. Cf. *O vizită la sculptorul Hegel* în *Cronica*, II, 13 august 1902.

[63] Pentru condiţiile precare în care trăia şi lucra Dimitrei Tronescu în acea perioadă, vezi Rudolf Şuţu, *Iaşii de odinioară*, I, 1923, p. 65

Primiţi etc.
Arhitect diriginte,
Ştef. Emilian
Rezoluţie:
24 august 1893
Se va comunica d-lui Hegel cu rugăciunea de a merge în localitate.
Take Ionescu

Dos. b, f. 151

7

27 august (18)93

D-lui arhitect diriginte Ştefan Emilian

În vederea raportului dv. n^{o} 68, am onoare a vă răspunde că s-a scris d-lui Hegel ca să vină la Iaşi pentru aşezarea şi cioplirea pietrilor pentru tabloul relief.

În ceea ce priveşte numirea d-lui Tronescu la această lucrare, ministerul nu o poate aproba.

Primiţi etc.

Concept. dos. b, f, 152.

8

18 iuliu 1895

Domnule ministru,

Dl. Hegel nu a venit la lucru, acuma când este timpul cel mai frumos şi mai favorabil pentru această lucrare.

Sculptorii care au lucrat până acum, de trei săptămâni au încetat de a mai lucra, mai fiind mult de sculptat din gros, cu cuvânt că ei fără dl. Hegel nu mai pot face nimica.

Deci am onoare a vă ruga, d-le ministru, să binevoiţi a dispune trimiterea d-lui Hegel cât mai curând la lucru, căci la din contra nici în toamnă nu se poate termina zidirea definitiv.

Primiţi etc.

Arhitect,
Ştef. Emilian

Referat:
Cele arătate de dl. Emilian sunt absolut exacte şi văzute de subsemnatul în faţa locului în ziua de 20 iulie (18)95. Sunt de părere să se comunice d-lui Hegel să activeze, căci dacă în august nu va fi gata, orice lucrări rămase înapoi din cauza schelăriei d-sale nu se mai pot face anul acesta. 22 iulie (18)95, *Th. Dobrescu*.

Rezoluţie:
Se va ruga dl. Hegel să activeze lucrarea.

Dos. f, f. 53.

9

9 august 1896

Domnule ministru,

Terminând lucrările pentru sculptarea basoreliefului de la frontonul clădirii Institutului de Anatomie din Iaşi, vin cu cel mai profund respect a vă ruga să binevoiţi a disposa să mi se libereze ultima rată conform contractului ce am cu onor. minister.

Primiţi etc.
Hégel

Dos. f, f. 61.

10

Proces-verbal

Astăzi 1 octombrie 1896 subsemnatul arhitect al Ministerului Cultelor şi Instrucţiunii Publice, împreună cu dl. director al Institutului de Anatomie din Iaşi, am procedat la recepţiunea definitivă a basul relief executat în frontonul palatului de dl. C. Hegel şi constatând că această lucrare este bine executată sub toate punctele de vedere, declarăm recepţia definitiv făcută.

Iaşi, 1 octombrie 1896

Architect şef,
C. Băicoianu
Director,
Dr. Peride

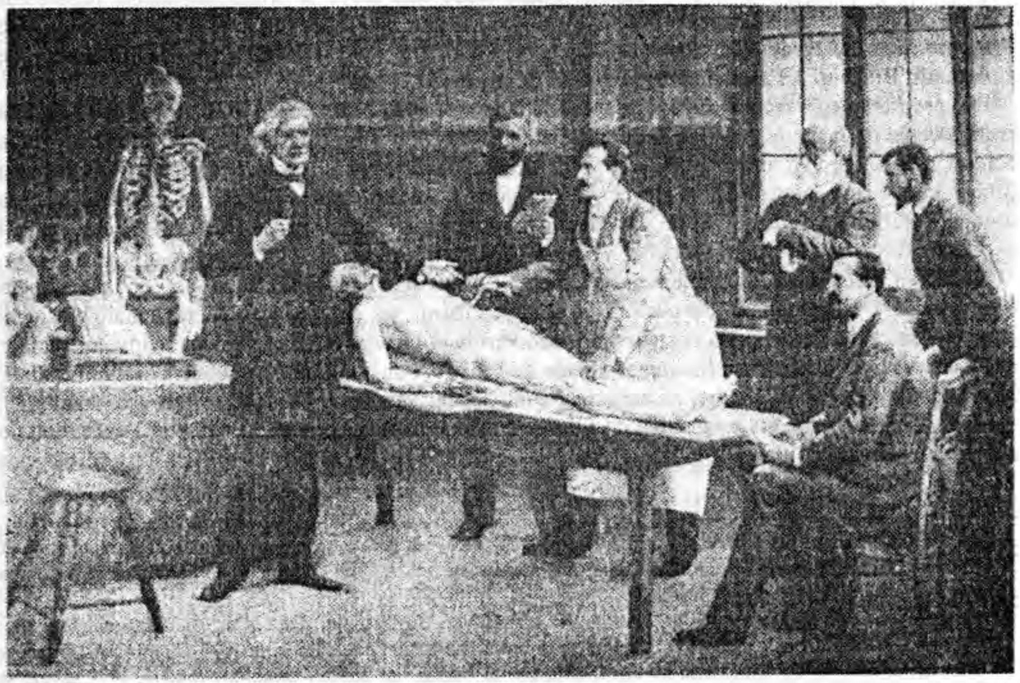
Dos. f, f. 59.

III TABLOUL "UN EXAMEN DE AMATOMIE"

11

Iaşi, 14 mai 1892
Domnule ministru,

Conform însărcinărei ce am avut, comandând în Paris tabloul în olei pentru amfiteatrul de cursuri al Institutului de Anatomie ce se clădeşte în Iaşi, şi pentru a putea răspunde angajamentului luat faţă



cu artistul însărcinat cu execuţiunea, vă rog, d-le ministru, să binevoiţi a ordona mandatarea sumei de 7 000 lei prevăzută în devisul acestei clădiri şi aprobată de onorabilul minister[64].

Primiţi etc.

Prof. Dr. Peride

Dos. e, f. 7.

12

Iaşi, 8 iunie 1892

Domnule ministru,

Conform ordinului domniei voastre no. 3366 seria B şi spre complectarea raportului nostru cu no. 11 anul crt., am onoare a vă înainta fotografia după (o) schiţă a tabloului comandat pentru amfiteatrul de cursuri al Institutului de Anatomie, schiţa originală fiind restituită artistului spre a se conduce în executarea tabloului[65].

Dimensiunile tabloului executat în ulei vor fi de 6 metre lungime şi 4 metre lăţimea, prin urmare va avea o suprafaţă de 24 metre.

Primiţi etc.

Prof. Dr. Peride

Dos. e, f. 10.

UNE LECON D'ANATOMIE DANS LA SCULPTURE ROUMAINE DU XIXe SIECLE

(RÉSUMÉ)

Monument du goût néoclassique dans l'architecture roumaine, l'Institut d'Anatomie de Jassy fut construit d'après les plans de Ţtefan Emilian, de 1890 à 1894. Le fronton de l'édifice est décoré d'un relief terminé en 1896, oeuvre de Wladislaw Hegel (1838-vers 1918). D'origine polonaise, le sulpteur s'était établi en Roumanie depuis 1890, après un long séjour en France, où il avait travaillé auprès de François Jouffroy et de Paul Cabet, disciple de Rude. De 1898 à 1902 il sera le professeur de Constantin Brâncuţi à l'Ecole des Beaux-Arts de Bucarest.

Le programme du fronton fut choisi avec le concours des docteurs Eugen Rizu, doyen de la Faculté de Médecine de Jassy, et Aristide Peride, qui y enseignait l'anatomie descriptive. Le sujet du groupe central est une leçon d'anatomie faite au XVIe siècle, représentant *La mort de Méléagre*, en utilisant probablement une interprétation gravée. Les costumes ont été étudiés d'après le frontispice de la première édition du traité de Vésale, *De humani corporis fabrica libri septem* (Bâle, 1543) et le recueil de Cesare Vecellio, *Costumi antichi et moderni* (Venise, 1590).

Le relief constitue un exemple remarquable de l'historisme dans la sculpture de l'époque. Il peut ętre considéré aussi comme un portrait de groupe. Parmi ses personnages on reconnaît plusieurs contemporains de l'artiste, les docteurs Aristide Peride et George Bogdan, Nicolae Culianu, recteur de l'Université de Jassy, Take Ionescu, ministre de l'instruction publique, l'architecte Ştefan Emilian. Le sculpteur a donné d'ailleurs, au cadavre étendu sur la table de dissection, ses propres traits.

Des documents inédits permettent de suivre de près la construction de l'édifice et l'exécution de son fronton sculpté.

---

[64] La f. 9, conceptul unei adrese prin care ministerul cere lui Peride să comunice numele artistului şi să prezinte "schiţele pe baza cărora s-a esecutat sau se esecută tabloul, pentru a ne convinge de valoarea concepţiunei şi a esecuţiunei lui."

[65] Pe spatele acestei adrese se află lipită fotografia schiţei pictate a tabloului. Faţă de acesta din urmă (Fig. 19 ; vezi şi prezentul articol, p. 68-69) în schiţă se observă unele diferenţe de detaliu. Cei doi profesori francezi sunt astfel mai tineri, candidatul nu are trăsăturile lui Peride, iar cei doi demnitari români, N. Culianu şi Take Ionescu, ce vor figura în tablou, nu apar. La 30 aprilie 1893, L. Coquelet, "peintre et professeur de dessin" încasase preţul lucrării pe care o intitula *Une leçon d'anatomie* (f, f. 34).

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2002 - vol. 106, nr. 1

IN MEMORIAM

Prof. dr. ASSIA CHIPAIL
(13 dec. 1915 - 19 dec. 2001)

În seara zilei de 19 decembrie 2001, la numai o săptămână după împlinirea vârstei de 86 de ani, s-a stins din viaţă doamna prof. dr. doc. Assia Chipail, proeminentă personalitate a pediatriei ieşene şi a Universităţii de Medicină şi Farmacie din Iaşi.

Fiică a doi reputaţi psihiatri ieşeni - familia prof. Ballif, soţie a eminentului chirurg, care a fost prof. dr. Gh. Chipail, a îmbrăţişat aceeaşi nobilă profesie de medic. Şi-a desăvârşit studiile medicale la Facultatea de Medicină din Iaşi (primii 4 ani) şi la Facultatea de Medicină din Bucureşti, pe care a absolvit-o în anul 1939, cu o teză condusă de prof. dr. N. Gh. Lupu.

Internă prin concurs a Eforiei Spitalelor Civile din Bucureşti a revenit în Iaşi în decembrie 1944, cu prima caravană organizată de Ministerul Sănătăţii, lucrând ca medic secundar la Spitalul de Boli Infecţioase Iaşi, în plină epidemie de tifos exantematic şi febră recurentă. Au urmat gradele de medic specialist şi medic primar pediatru.

A început activitatea didactică în anul 1945 ca preparator în Clinica Infantilă din Iaşi condusă de prof. dr. I. Nicolau, parcurgând succesiv etapele de asistent, şef de lucrări, conferenţiar, profesor. În urmă cu 40 de ani a devenit şefa Clinicii de Pediatrie - anexa de la Spitalul „Elena Doamna", apoi şefa Clinicii I Pediatrie din actualul Spital de Copii, şefă de catedră, conducând o lungă perioadă învăţământul pediatric ieşean.

Şi-a susţinut doctoratul în Ştiinţe Medicale în anul 1967, iar în anul 1971 a devenit Doctor Docent. În anul 1969 i s-a acordat conducerea ştiinţifică de doctorat, care i-a fost reconfirmată în 1992.

S-a implicat, alături de regretatul prof. dr. N. Niculescu, în realizarea şi darea în folosinţă a spitalului de copii.

A format numeroase generaţii de pediatri, care sunt acum reputaţi medici, răspândiţi în întreaga ţară şi fac cinste învăţământului medical ieşean.

A fost un adevărat creator de şcoală, selecţionându-şi cu exigenţă colaboratorii pe care apoi i-a format ca medici, cercetători, cadre didactice, colaboratori care au devenit la rândul lor actualii conducători ai Clinicilor de Pediatrie I, III şi IV, Puericultură şi Policlinică Pediatrică. A avut un talent deosebit de conducător, bucurându-se de mult respect din partea celor cu care a lucrat.

A avut un simţ clinic remarcabil, dar nu a încetat nici o clipă să acţioneze pentru o dotare tehnică performantă a compartimentelor de investigaţii paraclinice.

În cercetare a sesizat întotdeauna noul, abordând teme prioritare perioadei respective : studiul trigliceridelor la sugarii eutrofici şi distrofici ; studiul hipertensiunii arteriale la copil ; pneumonia cu *Pneumocystis carinii* ; coagularea diseminată intravasculară ; infecţia streptococică şi reumatismul articular la copil ; imunodeficienţa câştigată, etc.

Lucrările ştiinţifice elaborate ca urmare a acestor cercetări au fost prezentate la numeroase consfătuiri şi congrese naţionale şi internaţionale (Paris, Viena, München, Montpellier, Barcelona, Istambul, Cairo).

A fost membru fondator al Colegiului Internaţional al Pediatrilor, membru străin al Asociaţiei Pediatrilor de Limbă Franceză, membru corespondent al Societăţii Franceze de Pediatrie, al Societăţii Medicale Balcanice.

Dovadă a aprecierii de care s-a bucurat au fost vizitele la Iaşi ale reputaţilor pediatri francezi Robert Debré şi Roger Jean.

A fost coautor la *Manualul de Pediatrie* - Editura Medicală 1972 şi la *Îndreptar terapeutic* - UMF Iaşi, Ediţiile I şi II.

Prin cursurile postuniversitare, prin îndrumarea metodologică efectuată atât în municipiul şi judeţul Iaşi cât şi în alte judeţe din Moldova, a contribuit la ridicarea nivelului profesional al medicilor din Moldova.

A condus realizarea a numeroase teze de doctorat, cu o mare varietate tematică.

S-a dedicat întru totul activităţii profesionale, fiind pentru toţi cei care au cunoscut-o un model demn de urmat.

Din nefericire, flagelul neiertător care este cancerul, nu a ocolit-o şi i-a întunecat şi umplut de suferinţă ultimele luni ale vieţii, suferinţă pe care a suportat-o cu aceeaşi discreţie şi demnitate, care au caracterizat-o, până în ultima clipă. A suferit încercând să nu deranjeze pe nimeni, fără a se plânge.

Lucidă şi cu aceeaşi minte clară şi organizată, şi-a îndrumat doctoranzii până în ultimele zile, neabdicând nici un moment de la îndatoririle unui adevărat conducător de doctorat. Alături de foştii colaboratori, doctoranzii au însoţit-o pe ultimul drum, ca un ultim omagiu adus persoanei şi personalităţii sale.

Prof. dr. Silvia Mătăsaru

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugați în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucțiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacției nu vor fi acceptate.

MANUSCRISELE SE PRIMESC LA REDACȚIA REVISTEI MEDICO-CHIRURGICALE (SEDIUL S.M.N. IAȘI, BD. INDEPENDENȚEI, NR. 16) ÎN FIECARE JOI ÎNTRE ORELE 13^{30}–15^{00}

Avizul științific asupra conținutului articolelor trimise la redacția Revistei Medico-Chirurgicale Iași se va obține numai prin referenți științifici externi. În vederea publicării articolelor, observațiile și sugestiile referenților vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (1 pagină)

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel :

INTRODUCERE
MATERIAL ŞI METODĂ
REZULTATE
DISCUŢII ŞI CONCLUZII
BIBLIOGRAFIE

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu *litere de rând, bold* şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. Trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rugăm autorii să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul :

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	Nu va include : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are principitated.

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1).

Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, **fişier original** (*.TIFF, *.JPG);
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, **fişier original** (*.XLS, *.CDR etc.).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III
Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text.

Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Lista referinţelor în ordine alfabetică, va fi plasată la sfârşitul textului şi se vor include doar referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

Revistă:

1. Rad G.L., Coulet P.R., Spinal Epidural Abcess, *Anal Lett*, 1996, 26 (7), 193-198.

Carte:

1. Snider I.R., *Introduction to Modern HPLC*, eds. Gooding K.M., Kirkland J.J., Ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 301-332.

sau menţionarea unui capitol dintr-o carte:

1. Pandiom M.R., Fischer D.A., Immunoradiometric Assays, in: *Handbook of Endocrine Research Techniques*, eds. C.G. Scanes, Ed. Academic Press Inc., New York, London, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform cu normele internaţionale (INDEX MEDICUS).

- Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Tiparul executat la S.C. Polirom Co S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel.: (032) 230323; Fax: (032) 230485